

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Raptiva 100 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje znovu obnoviteľné množstvo 125 mg efalizumabu.

Rekonštitúciou rozpúšťadlom vznikne roztok obsahujúci 100 mg/ml efalizumabu.

Efalizumab je rekombinantne humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná v geneticky upravených bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO). Efalizumab je IgG1 kappa imunoglobín obsahujúci humánne konštantné regionálne sekvencie a ľahký i ťažký reťazec komplementárne determinovaných regionálnych sekvencií myší.

Pomocné látky: 2,5 mg polysorbátu 20, 3,55 mg histidínu, 5,70 mg monohydrátu histidíniunchloridu, 102.7 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biela až sivobiela hmota.

Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina.

pH rekonštituovaného roztoku je 5,9 – 6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou plakovou psoriázou, ktorí zlyhali v odpovedi alebo majú kontraindikácie alebo intoleranciu k iným systémovým terapiám, vrátane cyklosporínu, metotrexátu a PUVA (pozri časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Raptivou má začať lekár špecializovaný na dermatológiu.

Podáva sa začiatočná jednorazová dávka 0,7 mg/kg telesnej hmotnosti a následne týždenne injekcie 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti (maximálna jednorazová dávka nemá prekročiť celkovo 200 mg).

Objem, ktorý sa má podať injekciou, sa vypočíta nasledovne:

Dávka	Objem injikovaný na 10 kg telesnej hmotnosti
Jednorazová začiatočná dávka: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Následné dávky: 1 mg/kg	0,1 ml

Dĺžka liečby je 12 týždňov. V liečbe možno pokračovať iba s pacientmi, ktorí odpovedali na liečbu (PGA dobre alebo lepšie). Poučenie o vysadení lieku pozri v časti 4.4.

Deti a adolescenti (< 18 rokov)

Z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti sa neodporúča používať Raptivu u detí do 18 rokov.

Používanie u starších pacientov (≥ 65 rokov)

Dávkovanie a harmonogram podávania u starších pacientov má byť rovnaký ako u dospelých (pozri tiež časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali nijaké štúdie. V tejto skupine pacientov sa Raptiva má používať s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Raptiva je na subkutánne injekčné podanie. Miesta podania injekcie sa majú striedať. Návod na použitie pozri v časti 6.6.

Po primeranom zaškolení v rekonštitúcii a injekčnej technike, pacienti si môžu sami podávať Raptivu, pokiaľ ich lekár určí, že je to vhodné.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na efalizumab alebo na niektorú z pomocných látok.

Pacienti s malignitami v anamnéze.

Pacienti s aktívnou tuberkulózou a inými závažnými infekciami.

Pacienti so špecifickými formami psoriázy, ako je kvapkovitá, erytrodermálna alebo pustulózná psoriáza ako jediná alebo predominantná forma psoriázy.

Pacienti s imunodeficienciami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na imunitný systém

a) Infekcie

Raptiva je selektívne imunosupresívum, ktoré mení funkciu T-lymfocyту a môže ovplyvniť obranyschopnosť proti infekciám. Má potenciál na zvýšenie rizika alebo závažnosti infekcií, t.j. tuberkulózne pneumónie a reaktívne latentných, chronických infekcií napr. infekcia vírusom JC. Pacienti, u ktorých sa počas liečby Raptivou vyvinie infekcia, majú byť sledovaní a podľa závažnosti sa Raptiva má vysadiť. U pacientov s klinicky významnými recidívami infekcií v anamnéze sa Raptiva má používať s opatrnosťou.

Použitie lieku Raptiva môže byť spojené so zvýšeným rizikom progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Jeden prípad infekcie vírusom JC, ktorý mal za následok PML, bol hlásený v postmarketingovom dohľade u pacientov so psoriázou, ktorí dostávali Raptivu (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť monitorovaní v pravidelných intervaloch, čo sa týka akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa neurologických symptómov alebo príznakov, ktoré môžu pripomínať PML (ako napríklad porušené kognitívne funkcie, poruchy zraku, hemiparéza, zmenený mentálny stav alebo zmeny správania sa). Ak existuje podozrenie na PML, musí sa ďalšie podávanie prerušiť, kým sa nevytlúči PML. Klinik by mal zhodnotiť pacienta, aby určil, či symptómy poukazujú na neurologickú dysfunkciu a ak áno, tak či tieto symptómy možno pripomínajú PML. V prípade existujúcich pochybností by sa mali zvážiť ďalšie vyšetrenia, vrátane zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI) prednostne s kontrastom, vyšetrenie cerebrospinálneho moku (CSF) na vírusovú DNA JC vírusu a opakovanie neurologického vyšetrenia. Pacientom sa má odporučiť, aby informovali svojho partnera alebo osoby, ktoré sa o nich starajú a majú na starosti ich liečbu, keďže si môžu všimnúť symptómy, ktoré si pacient neuvedomuje.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, musí sa liek Raptiva trvale vysadiť.

b) Očkovania

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinkoch očkovania. Nové vakcinácie podané počas liečby Raptivou môžu navodiť hladiny protilátok nižšie ako sa pozorovali u neliečených jedincov, klinický význam tohto javu však nie je známy. Pacienti počas liečby Raptivou nesmú dostávať žiadne živé a živé oslabené vakcíny. Liečba Raptivou sa má prerušiť 8 týždňov pred očkovaním a môže pokračovať 2 týždne po očkovaní. (pozri časť 4.5).

c) Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Dosiaľ nie je známe, či Raptiva môže alebo nemôže zvýšiť riziko lymfoproliferatívnych ochorení alebo iných malignít u pacientov s psoriázou. Raptiva sa má vysadiť, ak sa malignity rozvíjajú počas liečby pacienta (pozri časti 4.3 a 4.8).

Raptiva sa neštudovala v kombinácii s imunosupresívnymi systémovými antipsoriatickymi. Preto sa kombinované liečby s týmito liekmi neodporúčajú (pozri časť 4.5).

Autoimunitná hemolytická anémia

Počas postmarketingového sledovania sa počas liečby Raptivou hlásili jednotlivé prípady závažnej hemolytickej anémie. Za takýchto okolností sa Raptiva má vysadiť.

Trombocytopénia

Trombocytopénia sa môže prejavovať počas liečby Raptivou a môže byť spojená s klinickými znakmi, ako je ekchymóza, spontánna tvorba hematómu alebo krvácanie mukokutánného tkaniva. Keď sa objavia tieto prejavy, efalizumab sa má okamžite vysadiť, má sa stanoviť počet trombocytov a ihneď sa má začať primeraná symptomatická liečba (pozri časť 4.8).

Stanovenie počtu trombocytov sa odporúča na začiatku liečby a v pravidelných odstupoch počas liečby Raptivou. Odporúča sa, aby stanovovania boli častejšie na začiatku liečby (napr. mesačne) a ich frekvencia môže klesať s postupujúcou liečbou (napr. každé 3 mesiace).

Zápalová polyradikuloneuropatia

U pacientov liečených Raptivou sa v poregistračnom sledovaní sa pozorovali prípady zápalovej polyradikuloneuropatie (pozri časť 4.8). Pacienti sa zotavili po vysadení Raptivy, preto sa Raptiva po diagnostikovaní zápalovej polyradikuloneuropatie má vysadiť.

Precitlivenosť a alergické reakcie

Tak ako iné rekombinantné lieky, Raptiva je potenciálne imunogénna. Ak sa následne prejaví nejaká závažná reakcia precitlivenosti alebo alergická reakcia, Raptiva sa má okamžite vysadiť a začať vhodná liečba (pozri časti 4.3 a 4.8).

Artritída

Počas liečby alebo po vysadení Raptivy sa pozorovali prípady artritídy. Ak sa objaví artritída počas liečby, odporúča ukončiť liečbu Raptivou.

Psoriáza

Počas liečby Raptivou sa pozorovali prípady exacerbácie psoriázy, vrátane pustulózných, erythrodermálnych a kvapkovitých subtypov (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa odporúča ukončiť liečbu Raptivou.

Ukončenie liečby môže spôsobiť recidívu alebo exacerbáciu plakovej psoriázy vrátane erythrodermálnej a pustulóznejs psoriázy, špeciálne u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu. Postupné znižovanie dávkovania alebo frekvencia podávania lieku sa nezdá byť prínosné.

Vysadenie liečby

Starostlivosť o pacientov po vysadení Raptivy zahŕňa aj starostlivé pozorovanie. V prípade recidívy alebo exacerbácie ochorenia, ako aj u pacientov, ktorí vysadili liečbu a patria medzi neodpovedajúcich na liečbu, má ošetrojúci lekár začať čo najvhodnejšiu liečbu psoriázy.

V prípade opakovanej liečby Raptivou je indikovaný rovnaký postup, ako je uvedený v Dávkovanie a spôsob podávania. Opakovaná liečba sa môže spájať s nízkou alebo neadekvátnou odpoveďou na Raptivu než v skorších obdobiach liečby. V liečbe možno pokračovať iba s tými pacientmi, ktorí adekvátne odpovedali na liečbu.

Špeciálne skupiny pacientov

Medzi staršími (≥ 65 rokov) pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali rozdiely v bezpečnosti a účinnosti. Keďže u staršej populácie je spravidla vyššia incidencia infekcií, pozornosť sa má venovať liečeniu starších pacientov.

Raptiva sa neštudovala u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene, preto sa u takýchto pacientov má používať s opatrnosťou. Pozri časť 4.8. vzhľadom na účinky na hepatálnu funkciu.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Raptivou sa nevykonali žiadne formálne štúdie liekových interakcií.

K dispozícii sú nedostatočné údaje o účinkoch očkovania alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Raptiva.

V štúdií so 66 pacientmi so stredne závažnou plakovou psoriázou sa skúmali imunitné reakcie počas liečby a po liečbe Raptivou. Po revakcinácii toxoidom tetanu (pamäťový antigén) bola zachovaná schopnosť zvyšovania imunitnej odpovede na toxoid tetanu u tých pacientov, ktorým sa podáva Raptiva. Po 35 dňoch liečby Raptivou sa v kožných testoch značne znížil podiel jedincov liečených efalizumabom s pozitívnymi reakciami na huby *Candida* v porovnaní so skupinou s placebom.

Odpoveď protilátok na experimentálny neoantigén (OX174) sa znížila počas liečby Raptivou, no 6 týždňov po vysadení liečby Raptivou sa začala normalizovať a neprejavovala indukciu tolerancie. Nové vakcinácie podané počas liečby Raptivou môžu navodiť hladiny protilátok nižšie ako sa pozorovali u neliečených jedincov, klinický význam tohto javu však nie je známy.

Pacientom sa nemajú podávať živé a živé oslabené vakcíny počas liečby Raptivou. (Pozri časť 4.4).

Vzhľadom na mechanizmus účinku efalizumabu, jeho vplyvy na imunitný systém môžu byť zosilnené systémovými imunosupresívami zvyčajne používanými na liečbu psoriázy (pozri časť 4.4).

Raptiva sa používala u pacientov s psoriázou v kombinácii s topickými kortikosteroidmi bez akéhokoľvek neočakávaného účinku, ani s nijakým viditeľným významným prospešným účinkom kombinovanej liečby s uvedenou monoterapiou s efalizumabom.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

O imunoglobulínoch je všeobecne známe, že prestupujú placentovou bariérou. O použití efalizumabu u gravidných žien nie sú dostatočné údaje. Štúdie na zvieratách naznačujú poškodenie imunitnej funkcie potomstva (pozri časť 5.3).

Gravidné ženy sa nemajú liečiť Raptivou. Ženy vo fertilnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu.

Laktácia

Vylučovanie efalizumabu do materského mlieka sa neskúmalo, avšak o imunoglobulínoch sa predpokladá, že sa vylučujú do materského mlieka. Navyše sa dokázalo, že analóg protilátky efalizumabu sa vylučuje do mlieka myši. Ženy nesmú dojčiť počas liečby Raptivou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického mechanizmu pôsobenia efalizumabu sa pri používaní Raptivy neočakáva ovplyvnenie schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie symptomatické nežiaduce liekové reakcie (ADR) pozorované počas liečby Raptivou boli mierne až stredne závažné dávково závislé akútne chrípke podobné symptómy, vrátane bolesti hlavy, horúčky, triašky, nauzey a myalgie. V rozsiahlej placebom kontrolovanej klinickej štúdií sa tieto

reakcie pozorovali u približne 41% Raptivou liečených pacientov a u 24% placebom liečených pacientov počas 12 týždňov liečby. Po začiatku liečby boli tieto účinky spravidla menej časté a prejavovali sa v rovnakých stupňoch ako tie, ktoré boli pozorované v skupine s placebom po tretej a následných týždenných injekciách.

Protilátky proti efalizumabu sa detekovali iba u 6% pacientov. U tohto malého počtu pacientov sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetike, farmakodynamike, klinicky významných nežiaducich účinkoch ani v klinickej účinnosti.

Nežiaduce účinky (preferované pojmy) v celkovej populácii klinicky študované s Raptivou sú uvedené podľa frekvencie výskytu a podľa MedDRA databázy tried orgánových systémov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100, <1/10)	Menej časté (≥1/1000, <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000, <1/1000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme
Infekcie a nákazy						Aseptická meningitída*, Závažné infekcie*, Infekcia vírusom JC, ktorej dôsledkom je progresívna multifokálna leukoencefalopatia*
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Leukocytóza a lymfocytóza		Trombo- cytopenia			Autoimunitná hemolytická anémia*
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivenosti				
Poruchy nervového systému			Paréza nervus facialis (Bellova paréza)			Zápalová polyradikuloneuropatia*
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína						Intersticiálna pneumónia*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Psoriáza	Urtikária			Multiformný erytém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Artritída / Psoriatická artritída (exacerbácia/ vzplanutie)				

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Chrípke podobné symptómy, vrátane horúčky, bolesti hlavy, triašky, nauzey a myalgie	Bolesti chrbta, asténia	Reakcie v mieste podania			
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie alkalických fosfatáz Zvýšenie ALT				

* Udalosti zistené počas postmarketingového sledovania

Bezpečnostný profil v cieľovej populácii, ako je definovaný v časti 4.1, je podobný bezpečnostnému profilu v celkovej populácii liečenej počas klinického vývoja Raptivy, ako je uvedené vyššie.

Ďalšie informácie

Dlhodobá expozícia:

Analýza skupiny 339 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy, ktorí dostávali prípravok Raptiva 1 mg/kg/týždeň, z ktorých bolo 166 pacientov liečených viac ako 2 roky a najviac 3 roky, neukázala v porovnaní s 12 týždňovou liečbou prípravkom Raptiva žiadne podstatné rozdiely vo frekvencii výskytu nežiaducich účinkov.

Leukocytóza a lymfocytóza:

V rozsiahlych placebom kontrolovaných a v dlhodobých klinických štúdiách sa u 40 až 50% pacientov počas liečby Raptivou vyvinula trvalá asymptomatická lymfocytóza. Všetky hodnoty boli medzi 2,5 až 3,5 násobkom ULN (horná hranica normy). Počet lymfocytov sa po vysadení liečby vrátil na východiskové hodnoty. Pozoroval sa mierny nárast absolútneho počtu neutrofilov a eozinofilov, avšak iba u menšej časti pacientov.

Trombocytopénia:

V kombinovanej databáze bezpečnosti 3291 Raptivou liečených pacientov do okamihu registrácie lieku bolo hlásených deväť výskytov (0,3%) trombocytopénie s menej než 52 000 bunkami na μ l. Štyria z týchto pacientov mali klinické znaky trombocytopénie. Na základe dostupných meraní počtu trombocytov bol začiatok poklesu trombocytov medzi 8 až 12 týždňami po prvej dávke Raptivy u 5 pacientov, no neskôr sa prejavil u ostatných pacientov. U jedného pacienta sa trombocytopénia prejavila 3 týždne po vysadení liečby. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej 3 roky, bol pozorovaný malý a postupný pokles priemerného počtu krvných doštičiek. V rovnakej sledovanej populácii boli zaznamenané dva prípady rýchleho nástupu vzniku ťažkej trombocytopénie (0,6%) (pozri časť 4.4).

Psoriáza:

V prvých 12 týždňoch placebom kontrolovaných štúdií bola miera psoriatických nežiaducich účinkov 3,2% u Raptivou liečených pacientov a 1,4% u placebom liečených pacientov. Medzi 3291 pacientmi v kombinovanej databáze bezpečnosti 39 pacientov prejavovalo erythrodermálnu alebo pustulóznu psoriázu (1,2%). Sedemnást' z týchto účinkov sa prejavilo po vysadení Raptivy, zatiaľ čo 22 sa vyskytlo počas liečby. V prípadoch vyskytujúcich sa počas liečby sa väčšina týchto účinkov (16/22) prejavila u pacientov bez odpovede na Raptivu. Prípady prejavujúce sa po vysadení sa pozorovali tak u pacientov odpovedajúcich, ako aj neodpovedajúcich na liečbu Raptivou.

Artritída / psoriatická artritída:

V prvých 12 týždňoch placebom kontrolovaných štúdií sa artritída a exacerbácia alebo vzplanutie artritídy pozorovalo u 1,8% Raptivou liečených pacientov a placebom liečených pacientov. V týchto štúdiách bola incidencia iných typov artritídy príbuzných nežiaducich účinkov podobná v skupine s Raptivou i v skupine s placebom.

Symptómy podobné chrípke:

V rozsiahlych placebom kontrolovaných štúdiách približne 20% pacientov s prevahou placeba hlásilo symptómy podobné chrípke, vrátane bolestí hlavy, triašky, horúčky, nauzey a myalgie. Percento pacientov hlásiacich symptómy podobné chrípke bolo najvyššie po prvej injekcii a pokleslo o vyše 50% po druhej injekcii. Tieto symptómy sa potom znížili na percento porovnateľné s percentom pacientov liečených placebom. Bolesť hlavy bola najčastejším symptómom podobným chrípke. Žiadna z týchto udalostí nebola ťažká a menej než 5% sa zaradilo medzi závažné. Celkovo menej než 1% pacientov prerušilo liečbu pre symptómy podobné chrípke.

Precitlivosť a alergické reakcie:

V rozsiahlych placebom kontrolovaných štúdiách bolo percento pacientov s nežiaducimi účinkami, ktoré poukazujú na precitlivosť, vrátane urtikárie, vyrážky a alergických reakcií mierne vyššie v skupine s Raptivou (8%) než v skupine s placebom (7%). (Pozri časť 4.4). V priebehu dlhodobej liečby sa frekvencia výskytu nežiaducich účinkov so vzťahom k precitlivosti nezvyšila.

Vyhodnotenie alkalické fosfatázy:

V rozsiahlych placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u približne 4,5% pacientov vyvinulo trvalé zvýšenie alkalické fosfatázy počas liečby Raptivou v porovnaní s 1% u pacientov s placebom. Všetky hodnoty boli medzi 1,5 až 3 násobkom ULN a po prerušení liečby sa vrátili na východiskové hodnoty.

Zvýšenie ALT:

U asi 5,7% pacientov nastalo zvýšenie ALT počas liečby Raptivou v porovnaní s 3,5% s placebom. Všetky prejavy boli asymptomatické a hodnoty vyše 2,5-násobku ULN neboli s skupinou s Raptivou častejšie než v skupine s placebom. Všetky hodnoty sa po prerušení liečby vrátili na východiskové hodnoty.

Infekcie:

Iné liečby, ktoré menia funkciu T-lymfocytov, sa spájali so zvýšeným rizikom rozvoja ťažkých infekcií. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách výskytu infekcie u Raptivou liečených pacientov boli približne 27,3% oproti 24,0% u placebom liečených pacientov. V cieľovej populácii sledovanej v štúdiu IMP24011 bol výskyt infekcie u Raptivou liečených pacientov približne 25,7% oproti 22,3% u placebom liečených pacientov.

Čo sa týka závažných infekcií, celková incidencia v kontrolovaných, ako i v nekontrolovaných štúdiách trvajúcich 12 týždňov bola 2,8 na 100 paciento-rokov u pacientov liečených prípravkom Raptiva, v porovnaní s incidenciou 1,4 na 100 paciento-rokov u pacientov, ktorí dostávali placebo. Najčastejšími ťažkými infekciami boli pneumónia, celulitída, inak nešpecifikované infekcie a sepsa. Pri dlhodobej liečbe bola incidencia závažnej infekcie 1,8 na 100 paciento-rokov (pozri časť 4.4). Infekcia vírusom JC, ktorá má za následok PML, bola hlásená v postmarketingovom dohľade u pacienta so psoriázou, ktorý dostával liek Raptiva (pozri časť 4.4).

Trieda nežiaducich reakcií

Zhubné a nezhubné novotvary:

Vyššia miera malignít sa spájala s liečbami ovplyvňujúcimi imunitný systém. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola celková incidencia malignity (z čoho väčšina boli nemelanómové kožné nádory) podobná u pacientov liečených Raptivou i u pacientov liečených placebom. Navyše incidence špecifických tumorov u pacientov s Raptivou boli v súlade s incidenciami pozorovanými u kontrolnej populácie s psoriázou.

Nebol nájdený dôkaz zvyšovania rizika výskytu akéhokoľvek zhubného nádora s výnimkou nemelanómových kožných nádorov (0,3 oproti 0,9 prípadu na 100 paciento-rokov, pri krátkodobej ako i dlhodobej liečbe) (pozri časť 4.4).

Zápalová polyradikuloneuropatia:

Počas peregistračného sledovania sa pozorovali jednotlivé prípady. (Pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

V jednej klinickej štúdii, v ktorej pacienti boli vystavení vyššej dávke efalizumabu (až 10 mg/kg intravenózne), jeden jedinec po intravenózne dávke 3 mg/kg pociťoval hypertenziu, triašku a horúčku v deň podania dávky v rámci štúdie lieku, čo si vyžiadalo hospitalizáciu. Iný jedinec, ktorý dostal dávku 10 mg/kg intravenózne prekonal závažné vracanie po podaní efalizumabu, čo si tiež vyžiadalo hospitalizáciu. Oba prejavy v úplnosti vymizli bez akýchkoľvek následkov. Dávky až 4 mg/kg/týždenne subkutánne sa podávali 10 týždňov bez akéhokoľvek toxického účinku.

Nie je známe antidotum Raptivy ani iné špecifická liečba po predávkovaní Raptivou okrem vysadenia liečby a pozorovania pacienta. V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa pacient sledoval za dôkladnej lekárskej starostlivosti a ihneď sa začala príslušná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA21

Mechanizmus pôsobenia

Efalizumab je rekombinantná humanizovaná protilátka, ktorá sa viaže špeciálne na CD11a podjednotku LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), proteín na povrchu bunky leukocyty.

Pri tomto mechanizme efalizumab inhibuje väzbu LFA-1 na ICAM-1, ktorý brzdí väzbu T-lymfocytov na iné typy buniek. LFA-1 je prítomný na aktívnych T-lymfocytoch a ICAM-1 je vysoko regulovaný na bunkách endotelu a keratinocytoch v psoriatickom plaku. Zamedzením väzby LFA-1/ICAM môže oslabiť znaky a symptómy psoriázy inhibíciou viacerých štádií v imunologickej kaskáde.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách používajúcich začiatočnú dávku 0,7 mg/kg nasledovanú 11-týždennými dávkami 1,0 mg/kg, efalizumab maximálne zredukoval expresiu CD11 na cirkulujúcich T-lymfocytoch na približne 15-30% východiskových hodnôt pred dávkou a nasýtil CD11 na <5% CD11 väzbových miest v porovnaní s východiskovým postavením. Úplný účinok sa ukázal 24 až 48 hodín po prvej dávke a udržal sa počas týždňových dávok. Po 5 až 8 týždňoch po 12. a poslednej dávke efalizumabu 1,0 mg/kg/týždeň sa hladiny CD11 vrátili na východiskové hodnoty v rozmedzí $\pm 25\%$.

Ďalší farmakodynamický znak zodpovedajúci mechanizmu účinku efalizumabu, bol nárast absolútneho počtu cirkulujúcich leukocytov pozorovaný počas liečby efalizumabom. Nárast absolútneho počtu nastal v rámci 24 hodín po prvej dávke, zotrval zvýšený pri týždennej dávke a po ukončení liečby sa vrátil na východiskové hodnoty. Najväčší nárast nastal v absolútnom počte cirkulujúcich lymfocytov. V klinických štúdiách sa priemerná hodnota lymfocytov u osôb, ktoré dostávali 1,0 mg/kg/týždeň Raptivy v porovnaní s východiskovými hodnotami takmer zdvojnásobila. Nárast sa týkal CD4 T-lymfocytov, CD8 T-lymfocytov, B-lymfocytov a prirodzených zabíjačov buniek (NK), hoci NK bunky a bunky CD4 v porovnaní s ostatnými stúpili o menej. Pri dávke 1,0 mg/kg/týždeň efalizumabu subkutánne sa hladiny lymfocytov 8 týždňov po poslednej dávke vrátili na východiskové hodnoty s odchýlkou 10%.

Klinická účinnosť

Účinnosť Raptivy v porovnaní s inými systémovými liečbami pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou sa nehodnotila v štúdiách priamo porovnávajúcich Raptivu s inými systémovými terapiami. Aktuálne výsledky Raptivy oproti placebo po 12 týždňoch liečby dosiahlo PASI 75 22-39% pacientov z rôznych typov populácie. (pozri Tabuľka 2). Na základe údajov vytvorených klinickým vývojom (pozri Tabuľka 1) a dlhodobých skúseností sa Raptiva odporúča na použitie u pacientov, ako je definované v časti 4.1.

Zlyhanie predchádzajúcich systémových terapií sa definuje ako nedostatočná odpoveď (PASI < 50 alebo PGA menej ako dobré) alebo zhoršenie ochorenia pacientov podstupujúcich liečbu, ktorí

dostávali adekvátne dávky na dostatočne dlhú dĺžku na dosiahnutie odpovede minimálne s každou z 3 hlavných systémových terapií, ktoré sú dostupné.

Bezpečnosť a účinnosť Raptivy u pacientov so strednou až závažnou plakovou psoriázou sa skúmala v piatich randomizovaných, dvojito slepých, placebom kontrolovaných štúdiách s odporúčanou dávkou (n=1742). Neexistujú porovnávacie údaje Raptivy oproti iným systémovým terapiám psoriázy. Najrozsiahlejšia štúdia IMP24011 (n=793) zahŕňala pacientov (n=526), ktorí neboli kontrolovaní, kontraindikovaní alebo intolerantní k dvom alebo viacerým systémovým terapiám, ako sa usudzovalo z terapií psoriázy v anamnézach pacientov. Vo všetkých štúdiách bol ako primárny koncový ukazovateľ definovaný podiel pacientov s $\geq 75\%$ zlepšením v Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75 odpoveď) v porovnaní s východiskovými hodnotami týždeň po 12-týždňovej liečbe. Sekundárny koncový ukazovateľ zahŕňal podiel pacientov, ktorí na štandardizovanej stupnici hodnotenia dosiahli u lekára hodnotenie „minimálny“ alebo „neexistujúci“, celkovú závažnosť lézií (OLS), podiel pacientov s $\geq 50\%$ zlepšením v PASI skóre (PASI 50 odpoveď) v porovnaní s východiskovým postavením po 12-týždňovej liečbe, časový priebeh percentuálnych zmien priemernej hodnoty v PASI skóre v porovnaní s východiskovým postavením, zlepšenie indexu dermatologickej kvality života (DLQI), zlepšenie hodnotenia symptómov psoriázy (PSA), celkové hodnotenie zmeny lekárom (PGA), zmenu hrúbky komponentov PASI a zmeny postihnutého povrchu tela.

Vo všetkých piatich štúdiách pacienti randomizovaní v skupine s Raptivou dosiahli štatisticky významne lepšie odpovede v primárnom koncovom ukazovateli než v skupine s placebom. Rovnaké výsledky sa potvrdili u pacientov, ktorí neboli vhodní na iné systematické liečby (pozri Tabuľka 1 dole).

Tabuľka 1 Primárny koncový ukazovateľ: Podiel účastníkov s $\geq 75\%$ zlepšením PASI po 12 týždňoch liečby (PASI 75)			
Populácia pacientov IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/týždeň	Účinok liečby [95% CI]
Všetci pacienti	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Pacienti, ktorí nie sú kontrolovaní, kontraindikovaní alebo intolerantní k dvom alebo k viacerým systémovým liečbám*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a p-hodnoty porovnávajúce efalizumab s placebom s použitím logistickej regresie vrátane východiskových hodnôt PASI skóre, prioritnej liečby psoriázy a geografických regiónov ako náhodných zmien.			
^b p<0,001.			
* Ako sa usudzovalo z terapií psoriázy v anamnézach pacientov			

Vo všetkých piatich štúdiách randomizovaní v skupine s dávkovaním Raptivy dosiahli štatisticky významne lepšie odpovede v primárnom koncovom ukazovateli než v skupine s placebom (PASI 75 odpoveď) (pozri Tabuľku 2 dolu) a vo všetkých sekundárnych koncových ukazovateľoch účinnosti.

Tabuľka 2 Primárny koncový ukazovateľ: Podiel účastníkov s $\geq 75\%$ zlepšením PASI po 12 týždňoch liečby (PASI 75)			
Štúdia	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/týž.	Účinnosť liečby [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: p-hodnoty porovnávajúce efalizumab s placebom s použitím logistickej regresie vrátane PASI skóre základnej línie pred liečbou psoriázy a geografickou oblasťou ako náhodnou zmenou. Iné štúdie: p-hodnoty porovnávajúce skupinu s efalizumabom s placebom s použitím Fisherových exaktných testov v každej štúdií. ^b p<0,001. * Efalizumab použitý v štúdií je produkt vyrobený genetickou technikou.			

Čas do relapsu ($\geq 50\%$ zhoršenie) sa vyhodnocoval v štúdií ACD2058g a IMP24011 u pacientov, ktorí sa klasifikovali ako odpovedajúci ($\geq 75\%$ zlepšenie PASI) po 12 týždňoch liečby. Priemerný čas do relapsu medzi PASI odpovedajúcimi sa pohyboval od 58 do 74 dní nasledujúcich po poslednej dávke Raptivy v začiatkovej fáze liečby. V štúdií IMP24011 približne polovica pacientov (46,8%) čiastočne odpovedala na liečbu (50-74% zlepšenie PASI, podobné hodnoteniu PGA „dobrý“) po 12 týždňoch liečby Raptivou dosiahla v 24. týždni liečby PASI 75.

Dlhodobá liečba:

Údaje z dlhodobejšej liečby (trvajúcej viac ako 12 týždňov) sa získali z otvorených, nekontrolovaných štúdií u 4311 pacientov. Dlhšie ako 1 rok bolo liečených viac ako 600 pacientov, pričom 166 z nich bolo liečených dlhšie ako 2 roky a najviac 3 roky. Približne polovica pacientov, ktorí boli liečení viac ako 1 rok dosiahli PASI 75 (pri čom všetci vyradení pacienti boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Po subkutánnom podaní efalizumabu sa najvyššia koncentrácia v plazme dosiahla po 1-2 dňoch. Porovnanie s intravenóznymi údajmi naznačuje priemernú biodostupnosť asi 50% pri odporúčanej hladine dávky 1,0 mg/kg/týždeň subkutánne.

Distribúcia:

Ustálený stav sa dosiahol v 4. týždni. Pri hladine dávky 1,0 mg/kg/týždeň (so začiatkovou dávkou 0,7 mg/kg/prvý týždeň) boli priemerné hodnoty efalizumabu v plazme $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. Merania objemu distribúcie v centrálnom kompartmente po jednotlivých intravenózných dávkach boli 110 ml/kg pri dávke 0,03 mg/kg a 58 ml/kg pri dávke 10 mg/kg.

Biotransformácia:

Metabolizmus efalizumabu je vďaka internalizácii nasledovanej intracelulárnou degradáciou dôsledkom buď väzby CD11 na povrch bunky alebo endocytózy. Očakávané produkty degradácie sú malé peptidy a individuálne aminokyseliny, ktoré sa eliminujú glomerulárnou filtráciou enzýmov cytochrómu P450 a do metabolizmu efalizumabu sú zahrnuté aj reakcie konjugácie.

Vylučovanie:

Efalizumab sa odstraňuje nelineárnou saturateľnou elimináciou (dávково závislou). Priemerný klírens v ustálenom stave je 24 ml/kg/deň (rozmedzie 5-76 ml/kg/deň) pri 1 mg/kg/týždeň subkutánne. Polčas eliminácie bol približne 5,5-10,5 dňa pri 1 mg/kg/týždeň subkutánne. T_{end} pri ustálenom stave je 25 dní (rozmedzie 13-35 dní). Hmotnosť je najvýznamnejšou náhodnou zmenou ovplyvňujúcou klírens efalizumabu.

Nelineárnosť:

Efalizumab vykazuje dávково závislú nelineárnu farmakokinetiku, ktorú možno vysvetliť jeho saturateľným špecifickým viazaním na povrch buniek receptorov CD11. Zdalo sa, že receptor sprostredkovaný klírensom efalizumabu bol saturovaný, keď koncentrácie efalizumabu v plazme boli nad 1 µg/ml.

V analýzach farmakokinetiky populácie sa zistilo, že hmotnosť ovplyvňuje klírens efalizumabu. Náhodné zmeny ako východiskové hodnoty PASI, východiskový počet lymfocytov a vek majú mierny vplyv na klírens; pohlavie a etnický pôvod nemajú vplyv. Farmakokinetika efalizumabu u pediatrických pacientov sa neštudovala. Vplyv poškodenia funkcie pečene alebo obličiek na farmakokinetiku efalizumabu sa neštudoval.

Protilátky proti efalizumabu sa detekovali iba u 6% hodnotených pacientov. U tohto malého počtu pacientov sa nepozorovali žiadne rozdiely ani vo farmakodynamike, ani vo farmakokinetických parametroch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Efalizumab nemá skrížené reakcie s CD11 iných druhov, okrem ľudí a šimpanzov. Preto sú konvenčné údaje neklinickej bezpečnosti s týmto liekom obmedzené a neposkytujú úplné zhodnotenie bezpečnosti. Inhibičné účinky sa pozorovali na humorálnych a T-bunkovo závislých imunitných odpovediach. U mláďat myši liečených analógom protilátky proti efalizumabu sa pozoroval pokles imunity závislej od T-buniek minimálne do 11 týždňa života. Až od 25 týždňa veku nebol tento pokles už významný.

Ináč účinky pozorované v neklinických štúdiách môžu súvisieť s farmakologickými vlastnosťami efalizumabu.

V 6-mesačnej štúdií s p53+/+ myšami divokého typu sa nepozorovali žiadne lymfómy po 6-mesačnej liečbe analógmi protilátok efalizumabu.

Počas organogenézy sa u myši nepozorovali nijaké teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na injekčný roztok:

Polysorbát 20

Histidín

Monohydrát histidiniumchloridu

Sacharóza

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po rekonštitúcii sa odporúča okamžité použitie (pozri tiež časť 6.4).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po prvom otvorení a rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za dĺžku skladovania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri 2°C až 8°C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Fyzikálno-chemická stabilita rekonštituovaného lieku sa dokázala počas 24 hodín pri 2°C až 8°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok:

Bezfarebná injekčná liekovka sklo typu I s butylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s vyklápacím plastovým viečkom.

Rozpúšťadlo:

Naplnená injekčná striekačka sklo typu I.

Raptiva je dostupná v:

Baleniach s 1 injekčnou liekovkou s práškom, 1 naplnenou injekčnou striekačkou s rozpúšťadlom, 1 adaptérom EasyMIX na rekonštitúciu a 1 ihlou na injekciu.

Baleniach so 4 injekčnými liekovkami s práškom, 4 naplnenými injekčnými striekačkami s rozpúšťadlom, 4 adaptérmí EasyMIX na rekonštitúciu a 4 ihlami na injekciu.

Baleniach s 12 injekčnými liekovkami s práškom, 12 naplnenými injekčnými striekačkami s rozpúšťadlom, 12 adaptérmí na rekonštitúciu a 12 ihlami na injekciu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Raptiva je iba na jednorazové použitie.

Jedna injekčná liekovka Raptivy sa má pred použitím rekonštituovať v rozpúšťadle. Rekonštitúcia injekčnej liekovky na jednorazové použitie s dodanými 1,3 ml vody na injekciu zabezpečí približne 1,5 ml roztoku na dodanie 100 mg v 1 ml Raptivy. Maximálne znovu obnoviteľná dávka je 125 mg na 1,25 ml Raptivy.

Roztok sa nemá rekonštituovať dlhšie než 5 minút. Rekonštituovaný roztok je číry až mierne opalescentný, bezfarebný až bledožltý roztok a nemá sa podávať, ak obsahuje častice alebo nie je číry.

Detailné pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. september 2004.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A DRŽITEĽ (DRŽITELIA) POVOLENIA NA VÝROBU
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ (DRŽITELIA)
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA,
KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA S 1 INJEKČNOU LIEKOVKOU A 1 NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU

ŠKATUĽKA SO 4 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI A 4 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI

ŠKATUĽKA S 12 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI A 12 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Raptiva 100 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Efalizumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje znovu obnoviteľné množstvo 125 mg efalizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Polysorbát 20, histidín, monohydrát histidíniumchloridu a sacharóza.
Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka prášku na injekčný roztok.
1 naplnená injekčná striekačka s obsahom 1,3 ml rozpúšťadla.
1 adaptér EasyMIX na rekonštitúciu
1 ihla na injekciu.

4 injekčné liekovky prášku na injekčný roztok.
4 naplnené injekčné striekačky s obsahom 1,3 ml rozpúšťadla.
4 adaptéry EasyMIX na rekonštitúciu
4 ihly na injekciu.

12 injekčných liekoviek prášku na injekčný roztok.
12 naplnených injekčných striekačiek s obsahom 1,3 ml rozpúšťadla.
12 adaptérov EasyMIX na rekonštitúciu
12 ihl na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite okamžite po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

raptiva 100 mg/ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE RAPTIVA 100 mg/ml ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Raptiva 100 mg/ml
Prášok na injekčný roztok
Efalizumab
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

125 mg obnoviteľné množstvo

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE ROZPÚŠŤADLA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo na použitie s Raptivou
Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1,3 ml v naplnenej injekčnej striekačke

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Raptiva 100 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Efalizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Raptiva a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Raptivu
3. Ako používať Raptivu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Raptivu
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE RAPTIVA A NA ČO SA POUŽÍVA

Raptiva je systémový liek na psoriázu. Systémové liečby sú lieky, ktoré sa užívajú perorálne alebo sa podávajú injekčne, a teda pôsobia a účinkujú na celé telo.

Raptiva je liek obsahujúci efalizumab vyrobený prostriedkami biotechnológie. Vyrába sa genetickým inžinierstvom z buniek cicavcov. Efalizumab je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné špecifické bielkoviny ľudského tela. Efalizumab tlmi zápal psoriatických lézií, čo má za následok zlepšenie postihnutých oblastí kože.

Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou plakovou psoriázou, ktorí zlyhali v odpovedi alebo majú kontraindikácie alebo intoleranciu k iným systémovým liečbam, vrátane cyklosporínu, metotrexátu a PUVA.

Indikačné obmedzenie Raptivy sa zakladá na súčasných údajoch účinnosti a na obmedzených dlhodobých skúsenostiach s Raptivou.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE RAPTIVU

Pred používaním lieku požiadať svojho lekára alebo lekárnika o radu.

Nepoužívajte Raptivu:

- Keď ste alergický (precitlivený) na efalizumab alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek Raptivy.
- Keď máte alebo ste mali nejaký nádor.
- Keď máte aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné infekcie. Príznaky, ktoré môžu naznačovať, že máte infekciu, sú horúčka, poranenia, pocit únavy, zubné problémy, silný kašeľ, ktorý trvá dlhšie ako 2 týždne, bolesť v hrudi alebo vykašľavanie krvi alebo hlienu.
- Keď máte iné formy psoriázy (napr. iné závažnejšie formy psoriázy, ako ich diagnostikoval Váš lekár).
- Keď Vám diagnostikovali, že máte poruchu imunitného systému.

Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, ak máte alebo ste mali niektorý z vyššie uvedených stavov.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Raptivy:

- Keď pocítite precitlivosť alebo alergické reakcie, ako je celkové svrbenie tela, žihľavka, sčervenenie kože alebo vyrážka, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšie zdravotnícke zariadenie.
- Ľahšie môžete dostať infekciu. Ak sa vyvinie nová infekcia alebo ak zaznamenáte akékoľvek nové alebo náhle zmeny myslenia, rovnováhy, sily, rozprávania, chôdze alebo zraku, vyhľadajte svojho lekára. On/ona rozhodne, či bude sledovať Vašu liečbu, alebo či je pre Vás nevyhnutné ukončiť používanie Raptivy.
- Keď sa u Vás vyvinie nádor počas prebiehajúcej liečby, prosím, vyhľadajte svojho lekára, ktorý rozhodne, či je pre Vás nevyhnutné ukončiť používanie Raptivy.
- Keď sa u Vás počas liečby rozvinú známky a príznaky spojené s anémiou (pokles červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zblednutie pokožky a privodiť slabosť alebo dýchavičnosť), prosím, vyhľadajte svojho lekára, ktorý rozhodne, či je pre Vás nevyhnutné ukončiť používanie Raptivy.
- Niektorí pacienti majú reakcie vrátane bolesti hlavy, horúčky, nevoľnosti a vracania počas dvoch dní po každej z prvých dvoch injekcií. Tieto reakcie sú zväčša mierne až stredne závažné. Ak zaznamenáte, že niektorá z týchto reakcií nevymizne po druhej injekcii, oznámte to svojmu lekárovi.
- Keď ukončíte liečbu Raptivou (čo sa týka špeciálne pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu), Vaša psoriáza sa môže značne zhoršiť. Váš lekár Vás bude chcieť sledovať a poskytnúť Vám účinnú liečbu.
- Keď pocítite zhoršenie Vašej psoriázy alebo rozšírenie artritídy, prosím, informujte svojho lekára. On/ona rozhodne, či treba ukončiť používanie Raptivy alebo pokračovať v liečbe s pozornejším sledovaním.
- Keď máte dostať nejakú injekciu, prosím, overte si to u svojho lekára. Počas liečby Raptivou nesmiete dostať isté typy injekcií. Môže byť nevyhnutné vysadiť liečbu Raptivou 8 týždňov pred vakcináciou.
- Keď máte náhle zmeny hmotnosti, prosím, vyhľadajte svojho lekára. Lekár vypočíta správnu dávku na základe vašej hmotnosti.

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte poškodenú funkciu obličiek alebo pečene.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Prosím, poraďte sa so svojím lekárom, ak máte dostať nejakú injekciu (pozri „Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy“).

Pri užívaní Raptivy môžete byť náchylnejší na infekcie (pozri Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy), tento účinok môže byť zvýšený užívaním iných liekov, ktoré sa užívajú na liečbu psoriázy a ktoré tiež zvyšujú Vašu náchylnosť na infekcie. Prosím, overte si u svojho lekára, či dostávate aj iné lieky na liečbu psoriázy.

Raptivu možno používať v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi.

Tehotenstvo

Nie je známe, či Raptiva môže uškodiť Vášmu dieťaťu, keď ste tehotná, alebo či môže ovplyvniť Vašu schopnosť otehotnieť. Preto, ak ste tehotná, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste neotehotneli a používali vhodnú antikoncepciu počas používania Raptivy.

Dojčenie

Je možné, že efalizumab sa vylučuje do materského mlieka. Keď dojčíte, Váš lekár Vám odporučí buď ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Raptivou v čase dojčenia.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neočakáva sa, že používanie Raptivy ovplyvní Vašu schopnosť viesť vozidlá a používať stroje.

3. AKO POUŽÍVAŤ RAPTIVU

Vždy užívajte Raptivu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie dospelým (18-64 rokov) a starším (≥ 65 rokov)

Zvyčajná dávka je začiatočná jednorazová injekcia 0,7 mg/kg nasledovaná týždennými injekciami 1,0 mg/kg. Váš lekár vám povie, akú dávku si máte podávať. Dĺžka liečby je 12 týždňov. V liečbe možno pokračovať iba s pacientmi, ktorí odpovedali na liečbu, váš lekár sa s vami porozpráva o rozsahu vašej odpovede na liečbu.

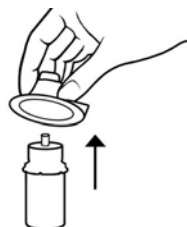
Spôsob a cesta podania

Raptiva sa podáva injekciou pod kožu (subkutánne). Je iba na jednorazové použitie. Injekciu si môžete podať sami alebo vám ju podá iná osoba, napríklad člen rodiny alebo váš lekár. V podávaní injekcii Raptiva máte pokračovať tak dlho, ako vám to určil váš lekár.

Injekčná liekovka je navrhnutá na rekonštitúciu (zmiešanie) rozpúšťadlom.

Keď si podávate Raptivu, prosím, pozorne si prečítajte nasledovné pokyny a potom postupujte krok po kroku:

- Umyte si ruky. Je dôležité, aby vaše ruky a pomôcky, ktoré používate, boli čo najčistejšie.
- Vyberte Raptivu z chladničky a položte na čistú plochu všetko, čo potrebujete:
 - o jednu injekčnú liekovku obsahujúcu prášok Raptiva
 - o jednu naplnenú injekčnú striekačku obsahujúcu rozpúšťadlo
 - o jeden adaptér EasyMIX na rekonštitúciu
 - o dva tampóny namočené v alkohole
 - o jednu ihlu na podkožné podanie injekcie a
 - o nádobu na odpad
- Z injekčnej liekovky s Raptivou a naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej rozpúšťadlo odstráňte ochranné viečka. Vrch injekčnej liekovky poutierajte tampónom namočeným v alkohole.
- Podržte vonkajší kryt EasyMIX, opatrne odlúpnite a pomocou štítka odstráňte ochranný film. Odkryje sa plastový hrot, ktorý použijete na prepichnutie liekovky. Nedotýkajte sa tejto plochy.
- Podržte vonkajší kryt EasyMIX, umiestnite ho navrch liekovky, stlačte smerom nadol, tak aby plastový hrot prepichol gumový uzáver.
- Pred odstránením vonkajšieho krytu sa uistite, či je adaptér EasyMIX pevne pripevnený ku liekovke.



- Dajte dolu čiapočku, ktorá kryje hrot naplnenej injekčnej striekačky.
- Súčasným stlačením a pootočením pripojte naplnenú injekčnú striekačku obsahujúcu rozpúšťadlo ku adaptéru EasyMIX.



- Piest injekčnej striekačky zatlačte veľmi pomaly smerom nadol, aby ste vstrekli celý objem rozpúšťadla z injekčnej striekačky do liekovky s Raptivou.
- Bez odstránenia injekčnej striekačky krúživým pohybom jemne premiešajte liekovku, aby sa liek rozpustil v rozpúšťadle.

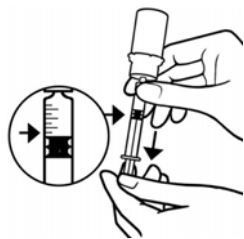


Netraste (trasenie má za následok spenenie roztoku Raptiva). Príprava roztoku trvá zvyčajne menej ako 5 minút. Po rozpustení prášku skontrolujte, či sa vo výslednom roztoku nenachádzajú čiastočky a či nedošlo ku zmene farby. Pripravený roztok má byť číry až bledozltý a bez čiastočiek. Do roztoku obsahujúceho Raptivu sa nesmú pridávať žiadne iné lieky a Raptiva sa nemá rozpúšťať inými rozpúšťadlami.

- Obráťte liekovku hore dnom spolu s pripojenou injekčnou striekačkou. Pomaly vytiahnite roztok do injekčnej striekačky v dávke vyššej než potrebujete. V liekovke môže zostať trochu penových bubliniek. S ihlou stále vsunutou do liekovky skontrolujte, či sa v injekčnej striekačke nenachádzajú vzduchové bubliny.
- Jemne poklopte po injekčnej striekačke, aby všetky bubliny vystúpili navrch injekčnej striekačky.



Jemne zatlačte na piest dovedy, kým v injekčnej striekačke nezostane požadovaná dávka. Týmto tiež vytlačíte bubliny von z injekčnej striekačky do liekovky. Ak do liekovky vytlačíte príliš veľa Raptivy, jednoducho proces nasávania roztoku zopakujte a okračujte.



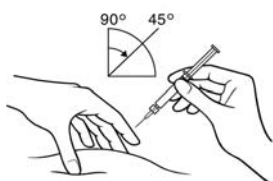
- Skontrolujte, či je dávka správna, potom súčasným stlačením a pootočením vyberte injekčnú striekačku z adaptéra EasyMIX.

Teraz už môžete pripojiť injekčnú ihlu.

- Zoberte injekčnú ihlu a s ochranným uzáverom stále na svojom mieste ju opatrne nasadíte na hrot injekčnej striekačky.

Teraz už môžete vybrať a pripraviť miesto na podanie injekcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra Vám už poradili, kam si podať injekciu. Medzi miesta, kde si môžete podať injekciu sami, patria zadok, stehno, brucho alebo nadlaktie. Miesta vpichu sa majú striedať.

- Zvolené miesto očistíte tampónom namočeným v alkohole. Odstráňte ochranný kryt z injekčnej ihly.
- Roztok vpichnete ihneď podľa nasledujúcich pokynov: Pevne zvráťte kožu k sebe a vpichnete ihlu pod 45° až 90° uhlom pohybom podobným hádzaniu šípok. Vpichnete pod kožu, ako vás naučili. Nevpichnete priamo do žily. Piest vytahujte späť veľmi zľahka. Ak sa do injekčnej striekačky dostane krv, ihla prenikla do cievy. Injekciu si nepodávajte, ale vytiahnite ihlu a postup podania zopakujte. Roztok podávajte jemným tlakom na piest. Na podanie všetkého roztoku máte toľko času, koľko potrebujete. Ihneď vytiahnite ihlu a krúživým pohybom očistite kožu tampónom napusteným v alkohole.



- Odstráňte všetky použité pomôcky: Po podaní injekcie ihneď odstráňte všetky ihly a prázdne sklenené nádoby do odpadových nádob. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Ak použijete viac Raptivy, ako máte

Ak ste si podali viac Raptivy, než vám povedal Váš lekár, prosím, vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika. Odporúča sa, aby vás sledovali ohľadom známok a príznakov nežiaducich účinkov a aby Vám ihneď mohli poskytnúť vhodnú symptomatickú liečbu.

Ak ste zabudli použiť Raptivu

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Prosím, vyhľadajte svojho lekára, ak ste zabudli užiť 2 alebo viacero dávok Raptivy.

Ak prestanete používať Raptivu

Keď vysadíte liečbu Raptivou bez náhradnej liečby, vaša psoriáza sa môže značne zhoršiť. (Pozri „Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy“)

V prípade opakovanej liečby Raptivou je potrební, aby ste postupovali podľa pokynov lekára. Opakovaná liečba sa môže spájať s nízkou alebo neadekvátnou odpoveďou na Raptivu než v skorších obdobiach liečby. V liečbe sa má pokračovať iba keď sa pozoruje adekvátna odpoveď. Váš lekár vám poradí, čo máte robiť, keď spozoruje nedostatočnú odpoveď na liečbu alebo zhoršenie ochorenia. (Pozri tiež Bud'te zvlášť opatrný pri používaní Raptivy)

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Raptiva môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky v tejto časti sú uvedené v určenej frekvencii, s akou sa vyskytujú. S týmto cieľom sa použila nasledovná klasifikácia:

- Veľmi časté: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 z 10 pacientov;
- Časté: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 až 10 zo 100 pacientov;
- Menej časté: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 až 10 z 1000 pacientov;
- Zriedkavé: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 až 10 z 10 000 pacientov;
- Veľmi zriedkavé: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 pacientov;

Raptiva môže spôsobiť mierne až stredne závažné príznaky podobné chrípke vrátane bolesti hlavy, triašky, nevoľnosti, svalovej bolesti a príležitostnej horúčky v rámci 48 hodín po injekcii Raptivy. Tieto príznaky sú veľmi časté a najčastejšie sa vyskytujú po prvých dvoch dávkach a klesajú s pokračujúcim používaním. Pokiaľ niektoré z týchto príznakov sú závažné alebo pretrvávajú, musíte vyhľadať svojho lekára. V klinických štúdiách viditeľné vedľajšie účinky v mieste podania injekcie a bolesť v mieste podania injekcie boli menej časté.

Oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšie zdravotnícke zariadenie a prerušte používanie Raptivy, keď:

- Zaznamenáte ťažké reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie, ako je anafylaktický šok. Príznaky alergickej reakcie sú časté a spravidla zahŕňajú celkové svrbenie tela, žihľavku, sčervenenie kože alebo vyrážku. Anafylaktický šok je ťažšia alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať závrat, vracanie, nízky krvný tlak a ťažkosti s dýchaním. Potrebná je rýchla zdravotnícka starostlivosť, keďže ťažké alergické reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce.
- Zaznamenáte príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek, ako je náhle krvácanie z ďasien, podliatina alebo červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky na pokožke. Tieto príznaky sú menej časté.
- Zaznamenáte znaky nervovej poruchy, ako je mravčenie alebo nástup slabosti nôh alebo rúk alebo náhle zmeny myslenia, rovnováhy, sily, rozprávania, chôdze alebo zraku.
- Zaznamenáte závažnú bolesť hlavy so stuhnutím šíje. Môže sa prejaviť zriedkavo, najmä na začiatku liečby.
- Diagnostikovali Vám nádor.
- Vo Vašej ústnej dutine vzniknú rozptýlené kožné vyrážky alebo pľuzgiere.

Oznámte svojmu lekárovi a porad'te sa s ním o Vašom zdravotnom stave, keď zaznamenáte niečo z nasledovného:

- Bolesť chrbta, bolesť kĺbov, bolesť hlavy, vracanie, slabosť alebo vyrážka. Tieto časté vedľajšie účinky nie sú zrejme spojené s Raptivou, pozorovali sa však pri jej používaní. Váš lekár vás možno bude chcieť dôkladnejšie vyšetriť a požiada vás o krvné testy.
- Horúčka alebo ak si myslíte, že máte infekciu. Raptiva pôsobí na imunitný systém, čo môže prípadne zvýšiť vaše riziko infekčných ochorení alebo môže znovu obnoviť staré infekcie. Infekcie sú veľmi časté.

- Návrat alebo vzplanutie alebo silné zhoršenie psoriázy, zapálené psoriatické plaky, niekedy s opuchom rúk alebo nôh alebo zápalom kĺbom najmä po vysadení Raptivy. Tieto vedľajšie účinky sú časté.
- Dýchavičnosť alebo akékoľvek iné pretrvávajúce dýchacie ťažkosti.
- Príznaky ochrnutia tváre, zvyčajne na jednej polovici tváre (oslabenie tvárových svalov, ktoré môže byť sprevádzané slintaním), ktorému môže predchádzať bolesť v oblasti ucha. Oslabenie tvárových svalov je zvyčajne dočasný stav a odoznie v priebehu niekoľkých týždňov bez akejkoľvek špecifickej liečby.

Niektoré laboratórne testy môžu byť zmenené, ako je počet bielych alebo červených krviniek (vrátane leukocytov a lymfocytov) a taktiež hodnoty alkalického fosfatázy a ALT. Tieto zmeny, ktoré možno spájať s používaním Raptivy, možno zvyčajne odhaliť iba krvnými testami.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ RAPTIVU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte Raptivu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a papierovej skladačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte Raptivu, keď spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice.

Na uchovanie sterility sa Raptiva musí použiť okamžite po prvom otvorení a príprave roztoku.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Raptiva obsahuje

- Liečivo je efalizumab, každá injekčná liekovka obsahuje dodateľnú dávku 125 mg efalizumabu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 20, histidín, monohydrát histidíniumchloridu a sacharóza.
- Každá naplnená injekčná striekačka rozpúšťadla obsahuje dostatok vody na injekciu na vytvorenie roztoku na injekciu.

Ako vyzerá Raptiva a obsah balenia

Raptiva sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok. Prášok je biela až sivobiela hmota a rozpúšťadlo je bezfarebná tekutina. Liek sa dodáva v baleniach s 1 injekčnou liekovkou s práškom, 1 naplnenou injekčnou striekačkou s rozpúšťadlom, 1 adaptérom EasyMIX na rekonštitúciu a 1 ihlou na injekciu v baleniach so 4 injekčnými liekovkami s práškom, 4 naplnenými injekčnými striekačkami s rozpúšťadlom, 4 adaptérm EasyMIX na rekonštitúciu, 4 ihlami na injekciu a v baleniach s 12 injekčnými liekovkami s práškom, 12 naplnenými injekčnými striekačkami s rozpúšťadlom, 12 adaptérm EasyMIX na rekonštitúciu a 12 ihlami na injekciu. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné v každej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

Výrobca

Merck Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Rím
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Liek s ukončenou platnosťou registrácie