

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Raptiva 100 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 125 mg ефализумаб(*efalizumab*)

След смесването му с разтворител се получава разтвор, който съдържа 100 mg/ml ефализумаб.

Ефализумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, произвеждано от генно модифицирани клетки от яйчник на китайски хамстер(ЯКХ). Ефализумаб е IgG_1 к имуноглобулин, съдържащ човешки секвенции на постоянно място, и миши лека и тежка вериги, комплементарно определящи секвенциите на постоянно място.

Помощни вещества: 2,5 mg полисорбат 20, 3,55 mg хистидин, 5,70 mg хистидин хидрохлорид монохидрат, 102,7 mg захароза .

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бяла до почти бяла плътна маса.
Разтворителят е бистра, безцветна течност.

pH на готовия разтвор е между 5,9 – 6,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка хронична форма на плаков псориазис, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други лекарства за системно приложение, включително циклоспорин, метотрексат и PUVA (вж. точка 5.1. – Клинична ефикасност).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Raptiva трябва да бъде проведено от лекар специалист по дерматология.
Първоначално се прилага единична доза от 0,7 mg/kg телесно тегло, последвана от седмични инжекции от 1,0 mg/kg телесно тегло (максималната единична доза не трябва да превишава общо 200 mg). Количеството, което трябва да се инжектира се изчислява по следния начин:

Дозировка	Количество, което трябва да се инжектира за 10 kg телесно тегло
Първоначална единична доза: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Последващи дози: 1mg/kg	0,1 ml

Продължителността на терапията е 12 седмици. Лечението може да продължи само при пациенти, които се повлияват от него (PGA – добри или по-добри). Относно ръководството за прекратяване на терапията вж. точка 4.4.

Деца и юноши (< 18 години)

Употребата на Raptiva не се препоръчва при деца под 18 години, поради липса на данни относно безопасността и ефикасността.

Приложение при хора в напреднала възраст (≥ 65 години)

Дозировката и схемата на приложение в тази възрастова група трябва да е както тази при възрастни (вж. също точка 4.4.).

Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания

Няма проведени проучвания при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания.

Raptiva трябва да се прилага с внимание при тази група пациенти.

Начин на приложение

Raptiva се прилага чрез подкожно инжектиране. Местата на инжектиране трябва да се сменят.

За инструкции относно приложението вж. точка 6.6.

След подходящо обучение за техниката на разтваряне и инжектиране пациентите могат сами да си поставят инжекцията с Raptiva, ако лекарят им прецени, че това е уместно.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към ефализумаб или към някое от помощните вещества.

Пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания.

Пациенти с активна форма на туберкулоза или други тежки инфекции.

Пациенти със специфични форми на псориазис - гутатен, еритродермичен или пустулозен псориазис, като единствена или преобладаваща форма на псориазис.

Пациенти с имунодефицитни състояния.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въздействие върху имунната система

а) Инфекции

Raptiva е селективен имunosупресор, който изменя функцията на Т-лимфоцитите и може да въздейства върху собствената защита срещу инфекции. Има потенциална опасност от повишаване на риска или тежестта на инфекциите, например туберкулозна пневмония, както и повторно активиране на латентни хронични инфекции, напр. инфекция с вируса на John Cunningham (JC).

Пациенти, които по време на лечението с Raptiva получат някаква инфекция, трябва да се проследяват и в зависимост от тежестта на инфекцията, лечението с Raptiva трябва да се преустанови. При пациенти с анамнеза за клинично значими рецидивиращи инфекции Raptiva трябва да се прилага с внимание.

Употребата на Raptiva може да бъде свързана с повишен риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). При постмаркетинговото наблюдение има съобщение за един случай на инфекция с вируса на John Cunningham, водеща до прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия при пациент с псориазис, получаващ Raptiva (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани редовно, през определени интервали от време, за появата на нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, които могат да предполагат прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (като нарушена когнитивна активност, зрителни нарушения, хемипареза, променено психично състояние или поведенчески промени). Ако има съмнение за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, трябва да се спре приемът на медикамента, докато се изключи ПМЛ. Клиницистът трябва да оцени пациента, за да определи дали симптомите показват неврологично нарушение и ако е така, дали е възможно тези симптоми да предполагат прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия.

Ако има някакво съмнение, трябва да се мисли за допълнителна оценка, включваща изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), за предпочитане с контраст, изследване на цереброспиналната течност (ЦСТ) за вирусна ДНК на вируса на John Cunningham и повторна неврологична оценка. Също така, пациентите трябва да бъдат съветвани да информират своите партньори или хората, които се грижат за тях, за своето лечение, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентите не усещат. Ако пациентът развие прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, лечението с Raptiva трябва да бъде окончателно преустановено.

б) Ваксинации

Данните за ефекта на ваксинациите са ограничени. Нови ваксинации, направени по време на лечение с Raptiva, могат да индуцират по-ниски нива на антитела, отколкото при лица, които не са подложени на лечение, но клиничната значимост на този факт не е известна. По време на лечението с Raptiva пациентите не трябва да получават живи или живи атенюирани ваксини. Преди ваксинация лечението с Raptiva трябва да се преустанови за 8 седмици и може да бъде възобновено 2 седмици след поставяне на ваксината. (вж. точка 4.5)

в) Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Все още не е известно дали Raptiva може да увеличи риска от лимфопролиферативни нарушения или други злокачествени заболявания при пациенти с псориазис. Лечението с Raptiva трябва да се преустанови, ако по време на провеждането му пациентът развие злокачествено заболяване (вж. точка 4.3 и 4.8).

Няма проведени проучвания за лечение на псориазис с комбинации на Raptiva и имunosупресивни системни лекарствени средства. Поради това не се препоръчва комбинирано лечение с такива продукти (вж. точка 4.5).

Имуно-медирана хемолитична анемия

В постмаркетингови проучвания се съобщава за изолирани случаи на тежка хемолитична анемия по време на лечение с Raptiva. При такива случаи, лечението с Raptiva трябва да се преустанови.

Тромбоцитопения

По време на лечението с Raptiva може да се появи тромбоцитопения, която може да бъде свързана с клинични прояви като екхимози, спонтанни подкожни кръвоизливи или кървене от лигавиците и кожата. При подобни прояви приложението на ефализумаб трябва веднага да се преустанови, да се направи тест за определяне броя на тромбоцитите и незабавно да се назначи подходящо симптоматично лечение (вж. точка 4.8.).

Препоръчва се изследването на броя на тромбоцитите да се извършва в началото на лечението и след това периодично в хода на терапията. Препоръчва се тези тестове да са по-чести при започване на лечението (т.е. всеки месец), като честотата им може да намалява с продължаване на лечението (т.е. на всеки 3 месеца).

Възпалителна полирадикулоневропатия

При постмаркетингово наблюдение на пациенти, получаващи Raptiva, са наблюдавани случаи на възпалителна полирадикулоневропатия. След преустановяване на лечението с Raptiva тези пациенти се възстановяват (вж. точка 4.8). Затова след диагностициране на възпалителна полирадикулоневропатия, лечението с Raptiva трябва да бъде преустановено.

Свръхчувствителност и алергични реакции

Както и при останалите рекомбинантни лекарствени средства, Raptiva притежава имуногенен потенциал. Затова ако възникне тежка алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, лечението с Raptiva трябва да бъде преустановено незабавно и да бъде назначена подходяща терапия (вж. точка 4.3 и 4.8).

Артрит

По време на лечение с Raptiva или след преустановяването му са наблюдавани случаи на артрит. Ако артрит се появи по време на лечението с Raptiva, се препоръчва преустановяване на терапията.

Псориазис

По време на лечение с Raptiva са наблюдавани случаи на обостряне на псориазис, включително пустулозния, еритродермичния и гутатния. (вж. точка 4.8). При такива случаи се препоръчва преустановяване на лечението с Raptiva.

Преустановяването на лечението може да предизвика рецидив или обостряне на плаковия псориазис, включително на еритродермалния и на пустулозния псориазис, особено при пациенти, които не се повлияват от терапията.

Постепенното намаляване на дозата или честотата не е благоприятно.

Преустановяване на лечението

При пациенти, които преустановяват приложението на Raptiva, се изисква непосредствено наблюдение. В случай на рецидив или обостряне на заболяването, както и при пациенти, които преустановяват терапията с Raptiva и не се повлияват от нея, лекуващият лекар трябва да назначи възможно най-подходящото лечение за псориазис.

В случай че се налага повторно лечение с Raptiva, трябва да се спазва указанията, посочено в "Дозировка и начин на приложение". Повторното лечение може да е свързано с по-малко или недостатъчно повлияване от Raptiva в сравнение с предходните периоди на лечение.

Терапията може да продължи само при тези пациенти, които се повлияват добре от лечението.

Специални популации пациенти

Няма разлика в профила на безопасност и ефикасност при пациенти в напреднала възраст (>65 години) и при по-млади пациенти. Тъй като случаите на инфекции са по-чести при пациентите в напреднала възраст, лечението на тази възрастова група трябва да се провежда с повишено внимание.

Няма проучвания с Raptiva при пациенти с обречно или чернодробно увреждане и поради това при тези пациенти лекарството трябва да се прилага с внимание. Вж. точка 4.8. за ефектите върху чернодробната функция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията на други лекарства с Raptiva.

Съществуват ограничени данни относно ефектите от ваксиниране при пациенти, лекувани с Raptiva.

В едно проучване при 66 пациенти с умерено тежък плаков псориазис е изследван имунният отговор по време и след лечение с Raptiva. След допълнително ваксиниране с тетаничен токсин (*recall* антиген) възможността за засилване на имунния отговор към него е запазена при тези пациенти, които са подложени на лечение с Raptiva. 35 дни след началото на лечението с Raptiva броят на на лицата, лекувани с ефализумаб, с положителна реакция на кожния тест към *Candida*, е значително намален в сравнение с групата, получаваща плацебо. Имунният отговор с формиране на антитела към експерименталния нео-антиген (OX174) е намален по време на терапията с Raptiva, но започва да се нормализира 6 седмици след прекратяване на лечението и не демонстрира развитие на имунен толеранс. Пневмококова ваксина, приложена 6 седмици след преустановяване на лечението с Raptiva, дава нормални резултати. Нови ваксинации, направени по време на лечение с Raptiva, могат да предизвикат по-ниски нива на антитела, отколкото при лица, които не са подложени на лечение, но клиничната значимост на този факт не е известна.

По време на лечението с Raptiva пациентите не трябва да получават живи или живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.4).

Като се има предвид механизма на действие на ефализумаб, неговото въздействие върху имунната система може да бъде потенцирано от системни имunosупресиращи лекарствени средства, които се използват често при лечение на псориазис (вж. точка 4.4).

Raptiva е използвана в комбинация с кортикостероиди за локално приложение при пациенти с псориазис, без никакви нежелани реакции, както и без забележими значими благоприятни ефекти от комбинираната терапия спрямо монотерапията с ефализумаб.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

По принцип е известно, че имуноглобулините преминават плацентарната бариера. Няма достатъчно данни за употребата на ефализумаб при бременни жени. Проучвания върху животни показват увреждане на имунната функция на потомството (вж. точка 5.3).

Употребата на Raptiva е противопоказана по време на бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Отделянето на ефализумаб с кърмата не е изследвано, но се предполага, че имуноглобулините се отделят с кърмата. Освен това има данни, че анти тяло, аналог на ефализумаб, се отделя в млякото на мишки. Жените не трябва да кърмят по време на лечение с Raptiva.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Като се има предвид фармакологичния механизъм на действие на ефализумаб, не се предполага, че употребата на Raptiva би повлияла на способността на пациента за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите симптоматични нежелани лекарствени реакции (НЛРи), наблюдавани по време на лечение с Raptiva, са леки до умерени, в зависимост от дозата, остри грипоподобни симптоми, които включват главоболие, висока температура, треска, гадене и миалгия.

В големи плацебо-контролирани клинични проучвания тези реакции са наблюдавани при 41% от пациентите, лекувани с Raptiva и при 24% от лекуваните с плацебо по време на 12-седмичен лечебен период. След започване на терапията тези реакции като цяло са по-редки и са наблюдавани със същата честота, както тези в плацебо групата, при седмичните инжекции след третата седмица и последващите седмични инжекции.

Антитела към ефализумаб са установени само при 6% от пациентите. При този малък брой пациенти не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката, фармакодинамиката, клинично значимите нежелани събития или клиничната ефикасност.

Нежеланите събития (предпочитани термини), наблюдавани при цялата популация при клинично проучване с Raptiva, са изброени по-долу по честота на тяхната проява и съгласно системно-органна класификация по MedDRA база данни.

При всяко групиране, в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Клас органи или системи	Много чести (>1/10)	Чести (>1/100 <1/10)	Нечести (>1/1 000, <1/100)	Редки (>1/10 000, <1/1000)	Много редки (<1/10 000)	Неизвестни
Инфекции и инфестации						Асептичен менингит* Остри инфекции*, Инфекция с вируса на John Cunningham, водеща до прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза и лимфоцитоза		Тромбоцитопения			Имуномедирана хемолитична анемия*
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност				
Нарушения на нервната система			Периферна парализа на лицевия черв (Белсова парализа)			Възпалителна полирадикулоневропатия*
Респираторни гръдни и медиастинални нарушения						Интерстициален пневмонит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Псориазис	Уртикария			Еритема мултиформе*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Артрит/ Псориатичен артрит (обостряния/взрив)				
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	Грипоподобни симптоми, включващи повишена температура, главоболие, студени тръпки, гадене и миалгия	Болки в гърба, Астения	Реакции на мястото на инжектиране			

Изследвания		Повишаване нивата на алкалната фосфатаза Повишаване на ALT				
-------------	--	---	--	--	--	--

* Наблюдавани събития през периода на постмаркетингово наблюдение.

Профилът на безопасност в таргетната популация, както е определен в точка 4.1, е подобен на профила на безопасност при цялата популация лекувана по време на клиничното проучване с Raptiva, както е представено по-горе.

Допълнителна информация

Дългосрочна употреба:

Анализът на дългосрочната употреба в кохортно проучване на 339 пациенти с псориазис в умерена до тежка степен, прилагащи Raptiva 1mg/kg/седмица, от които 166 пациенти са лекувани над 2 години и до 3 години, не показва значими разлики в честотата на нежеланите събития в сравнение с 12-седмичната експозиция на Raptiva.

Левкоцитоза и лимфоцитоза: в големи плацебо контролирани и в дългосрочни клинични проучвания между 40 и 50% от пациентите са развили продължителна асимптоматична лимфоцитоза по време на лечението с Raptiva. Всички стойности са между 2,5 и 3,5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). Броят на лимфоцитите се възстановява до изходната си стойност след преустановяване на лечението. При по-малка част от пациентите се наблюдава леко покачване на абсолютния брой на неутрофилите и еозинофилите.

Тромбоцитопения:

В комбинираната база данни за безопасност от 3291 пациенти, лекувани с Raptiva по време на одобряването, е имало съобщени 9 случая (0,3%) на тромбоцитопения с по-малко от 52 000 клетки на μg . Четирима от тези пациенти са имали клинични симптоми на тромбоцитопения. Въз основа на наличните измервания на броя на тромбоцитите, при 5 от пациентите броят на тромбоцитите започва да намалява между 8 и 12 седмица след първата доза Raptiva, но по-късно е наблюдавано и при другите пациенти. При един пациент е наблюдавана тромбоцитопения 3 седмици след преустановяване на лечението. При дългосрочна употреба до 3 години е наблюдавано слабо и постепенно намаляване на средните нива на тромбоцитите в рамките на нормалните стойности. В същата популация са наблюдавани 2 случая на внезапна поява на тежка тромбоцитопения (0.6%)(вж. точка 4.4.)

Псориазис:

През първите 12 седмици на плацебо-контролираните проучвания, честотата на псориазис като нежелано събитие е била 3,2% в групата пациенти, лекувани с Raptiva и 1,4% при пациентите, получаващи плацебо. От всички 3291 пациенти в комбинираната база данни за безопасност, при 39 пациенти е наблюдаван пустулозен или еритродермален псориазис (1,2%). Седемнадесет от тези случаи са наблюдавани след преустановяване на лечението с Raptiva, а 22 от тях - по време на лечението. При случаите появяващи се по време на лечението, повечето от тези събития (16/22) са се появили при пациенти, които не са се повлияли от Raptiva. Случаите на псориазис след преустановяване на лечението са наблюдавани както при повлияни, така и от неповлияни от терапията с Raptiva пациенти.

Артрит / Псориатичен артрит:

През първите 12 седмици от плацебо контролираните проучвания при 1,8% от лекуваните с Raptiva пациенти, както и при тези, получили плацебо, са наблюдавани артрити и обостряния или огнища на псориатични артрити. При тези проучвания появата на артрит от друг тип или свързани с артрит нежелани събития в групата пациенти, лекувани с Raptiva, са подобни на тези в плацебо-групата.

Грипоподобни симптоми:

В големи плацебо-контролирани клинични проучвания приблизително 20% повече от пациентите с плацебо са съобщавали за грипоподобни симптоми, включително главоболие, студени тръпки, повишена температура, гадене и миалгия. Процентът на пациентите, съобщили за грипоподобни симптоми, е бил по-голям след първата инжекция и е намалял с повече от 50% след втората инжекция. След това тези симптоми са намалели до процент, сравним с този при групата, лекувана с плацебо. Главоболието е най-честият от грипоподобните симптоми. Нито една от тези реакции не е била сериозна и по-малко от 5% са определени като тежки. Като цяло по-малко от 1% от пациентите са преустановили терапията поради остри грипоподобни симптоми.

Свръхчувствителност и алергични реакции:

В големи плацебо-контролирани клинични проучвания, процентът на пациентите, които са имали нежелано събитие, вероятно причинено поради свръхчувствителност, включително уртикария, обрив и алергична реакция, е бил малко по-висок в групата, лекувана с Raptiva (8%), отколкото в групата, получаваща плацебо (7%) (вж. точка 4.4.). При дългосрочно лечение честотата на нежеланите реакции, свързани със свръхчувствителност не се е увеличила.

Повишени стойности на алкална фосфатаза:

В големи плацебо-контролирани клинични проучвания в приблизително 4,5% от пациентите развиват устойчиво повишение на стойностите на алкалната фосфатаза по време на лечението с Raptiva, в сравнение с 1% от пациентите в плацебо групата. Всички стойности са 1,5 до 3 пъти над горната граница на нормата и се възстановяват до изходните си нива след преустановяване на терапията.

Повишени стойности на ALT:

При около 5,7% от пациентите са наблюдавани повишени стойности на ALT по време на лечението с Raptiva в сравнение с 3,5% в плацебо групата. Всички случаи са асимптоматични, като стойности над 2,5% над горната граница на нормата не са по-чести в групата, лекувана с Raptiva, отколкото при плацебо групата. При преустановяване на терапията, всички стойности са се върнали в границите на нормата.

Инфекции:

Други терапии, които променят функцията на Т-лимфоцитите, са свързани с повишен риск от развитие на тежки инфекции. В плацебо контролирани клинични проучвания, честотата на инфекции в групата, лекувана с Raptiva, е била приблизително 27,3% срещу 24,0% в плацебо групата. В таргетната популация на проучване IMP24011 честотата на инфекциите при пациентите, третирани с Raptiva, е била приблизително 25,7% срещу 22,3% в плацебо групата. По отношение на сериозните инфекции, общият бройнахоспитализациите поради инфекции при контролирани и неконтролирани клинични проучвания, с продължителност до 12 седмици, е бил 2.8 за 100 пациенто-години за групата лекувана с Raptiva, спрямо 1.4 за 100 пациенто-години за пациентите, третирани с плацебо. Най-честите тежки инфекции са пневмония, целулит, неуточнени инфекции и сепсис. При дългосрочно лечение, появата на сериозни инфекции е 1.8 за 100 пациенто-години. (вж. точка 4.4)

При постмаркетинговото наблюдение има съобщение за инфекция с вируса на John Cunningham, водеща до прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия при пациент с псориазис, получаващ Raptiva (вж. точка 4.4).

Клас нежелани лекарствени реакции

Доброкачествени и злокачествени неоплазми:

По-високата честота на злокачествените заболявания се свързва с прилагането на лечения, които повлияват имунната система. В плацебо-контролирани клинични изпитвания общият брой на злокачествените заболявания (по-голямата част от които са кожен рак, различен от меланом) при пациенти, лекувани с Raptiva, е бил сходен на този при групата от пациенти, лекувани с плацебо. В допълнение към това, случаите на специфични тумори при групата с

Raptiva са подобни на случаите, наблюдавани при контролна популация с псориазис. Не е установено, че при продължително лечение съществува риск от развитие на определено злокачествено заболяване, с изключение на немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4.).

Възпалителна полирадикулоневропатия:

По време на постмаркетингови наблюдения са наблюдавани отделни случаи на възпалителна полирадикулоневропатия (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

В клинично проучване, в което участниците са получили по-високи дози ефализумаб (до 10 mg/kg интравенозно), при един от участниците, получил 3 mg/kg интравенозно, е наблюдавана хипертония, студени тръпки и повишена температура в деня на проучваната лекарствена доза, което е наложило хоспитализация. Друг участник, който е получил 10 mg/kg интравенозно, след приложението на ефализумаб е имал тежко повръщане, което също е довело до хоспитализация. И в двата случая пациентите са се възстановили напълно без последици. Дози до 4 mg/kg/седмично подкожно са прилагани в продължение на 10 седмици без никакви токсични ефекти.

Няма известен антидот срещу Raptiva или някакво специфично лечение в случай на предозиране с Raptiva, освен преустановяване на лечението и наблюдение на пациента. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под медицинско наблюдение и незабавно да му се назначи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен имunosупресивен агент, АТС код: L04AA21

Механизъм на действие

Ефализумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва специфично към CD11a субединицата на LFA-1 (свързан с лимфоцитната функция антиген 1), протеин от клетъчната повърхност на левкоцитите.

Чрез този механизъм ефализумаб инхибира свързването на LFA-1 към ICAM-1, което препятства адхезията на Т-лимфоцитите към други типове клетки. LFA-1 се намира върху активираните Т-лимфоцити, а ICAM-1 се подрежда по възходящ ред по повърхността на ендотелните клетки и кератиноцитите в псориазисните плаки. Чрез предотвратяване свързването на ICAM-1 / LFA-1, ефализумаб може да облекчи признаците и симптомите на псориазис като инхибира няколко етапа в имунологичната каскада.

Фармакодинамични ефекти

При проучвания с първоначална доза от 0,7 mg/kg, последвана от 11 ежеседмични дози от 1,0 mg/kg, ефализумаб е редуцирал максимално експресията на CD11a върху циркулиращите Т-лимфоцити до приблизително 15-30% от изходните стойности преди дозирането и е наситил CD11a до <5% от основното ниво на наличните места за свързване на CD11a. Пълният ефект е бил наблюдаван от 24 до 48 часа след първата доза, като се е задържал в периода между седмичните дозировки. В периода от 5 до 8 седмици след 12-та окончателна доза ефализумаб, приложен 1,0 mg/kg /седмично, стойностите на CD11a са се върнали в рамките на $\pm 25\%$ от изходните стойности.

Друг фармакодинамичен маркер в съответствие с механизма на действие на ефализумаб е увеличаването на абсолютния брой циркулиращи левкоцити, наблюдавано по време на лечението с ефализумаб. Увеличаване на абсолютния брой става очевидно в рамките на 24 часа

след първоначалната доза, броят остава повишен при седмичните дози и се връща към изходното ниво след преустановяване на лечението. Най-голямо увеличение е наблюдавано в абсолютния брой на циркулиращите лимфоцити. При клинични проучвания средните стойности в броя на лимфоцитите приблизително са удвоили стойностите на изходното ниво при пациенти, получаващи Raptiva в дози от 1 mg/kg/седмично. Увеличението включва CD4 Т-лимфоцитите, CD8 Т-лимфоцитите, В-лимфоцитите и НК-клетките, въпреки че увеличението при НК и CD4 е по-слабо изразено, отколкото при други типове клетки. При доза от 1 mg/kg/седмично ефализумаб, приложен подкожно, нивата на лимфоцитите се връщат до 10% от изходните до 8 седмици след последната доза.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Raptiva, в сравнение с други системни терапии, при пациенти с псориазис в умерена до тежка форма не е оценявана в проучвания, които сравняват Raptiva директно с други системни терапии. Настоящите резултати от Raptiva срещу плацебо след 12-седмично лечение на различни популации, показват степен на отговор към Raptiva PASI 75 при 22% до 39% от пациентите (вж. табл. 2). Въз основа на събраните данни от клиничното проучване (вж. табл. 1) и дългосрочния опит, Raptiva се препоръчва за приложение при пациенти, както е определено в точка 4.1.

Като неуспех при предишните системни терапии се определя недостатъчно повлияване (PASI < 50 и нива на PGA по-ниски от добри), или влошаване на заболяването при пациентите по време на лечението, които са получили съответна доза за достатъчно дълъг период, за да се оцени повлияването най-малко на всяка една от 3-те налични основни системни терапии.

Безопасността и ефикасността на Raptiva при лечение на умерена до тежка форма на плаков псориазис е демонстрирана в 5 рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с препоръчаната доза (n = 1742). Няма сравнителни данни от лечение с Raptiva спрямо други системни терапии за псориазис. В най-голямото проучване IMP24011 (n = 793) са включени пациенти (n = 526), които не са се повлияли, имали са противопоказания или непоносимост към две или повече системни терапии, което е преценявано спрямо анамнестични данни на пациентите при тяхното лечение на псориазис. Във всички проучвания първична крайна точка е определяне на съотношението на пациенти, които имат > 75% подобрене в областта с псориазис и в скората от Показателя на Тежестта (Severity index score) (ниво на отговор 75 по PASI) в сравнение с изходното положение, при оценка, извършена една седмица след 12-седмичен курс на лечение. Вторичните крайни точки включват определяне на съотношението на пациенти, които са постигнали Минимални или Чисти нива според общата статична оценка на лекаря, Общата Тежест на Лезиите (ОТЛ), съотношението на пациенти с $\geq 50\%$ подобрене в PASI скората (ниво на повлияване 50 по PASI) в сравнение с изходното положение след 12-седмично лечение, продължителност на курса на лечение според осреднената оценка на подобренията по PASI спрямо изходното положение, подобрене в Дерматологичния Индекс на Качеството на Живот (Dermatology Life Quality Index = DLQI), Оценка на Симптомите на Псориазис (PSA = Psoriasis Symptom Assessment), Обща Оценка на Лекаря (PGA = Physician's Global Assessment) за промяната, промяна в компонентата дебелина по PASI и промяна в повлияната повърхност на тялото.

Във всички пет проучвания пациентите, рандомизирани в групата, приемаща Raptiva, са имали статистически значимо по-добри клинични отговори, отколкото плацебо групата, по отношение на основната крайна цел. Същите резултати са потвърдени при пациенти, които са били неподходящи за други системни терапии (вж. табл. 1 по-долу).

Таблица 1			
Първична крайна точка: съотношение на пациенти с $\geq 75\%$ подобрение по PASI след 12 седмици на лечение (PASI 75)			
Популация пациенти IMP24011	Плацебо	Ефализумаб ^a	
		1,0 mg/kg/седм.	Лечебен ефект (95% CI)
Всички пациенти	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Пациенти, които не са се повлияли, които са с противопоказания или с непоносимост към две или повече системни терапии*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a р-стойности сравняват ефализумаб с плацебо, като се използва логистична регресия, включваща изходния PASI скор, предишно лечение на псориазис и географския район като ковариати ^b р<0.001. * Преценено според анамнестичните данни от пациенти, подложени на лечение на псориазис			

Във всички пет проучвания пациентите, рандомизирани към групата, получаваща Raptiva, са постигнали статистически значимо по-добро повлияване, отколкото пациентите в плацебо групата по отношение на първичната крайна точка (ниво на повлияване 75 по PASI) (вж. табл.2 по-долу) и на всички вторични крайни точки за ефикасност.

Таблица 2			
Първична крайна точка: Съотношение на пациенти с $\geq 75\%$ подобрение по PASI след 12-седмично лечение (PASI 75)			
Клинично изпитване	Плацебо	Ефализумаб ^a	
		1,0 mg/kg/седм.	Ефект от лечението [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: р-стойности, сравняващи ефализумаб с плацебо, използвайки логистична регресия, включваща изходния PASI скор, предишно лечение на псориазис и географския район като ковариати. Други проучвания: р-стойности, които сравняват всяка група ефализумаб с плацебо, използвайки точния тест на Fisher при всяко проучване. ^b р<0.001. * Използваният в проучването продукт ефализумаб е произведен от компанията Genentech			

Времето до поява на рецидив ($\geq 50\%$ загуба на ефекта на подобрение) е оценено в проучване ACD2058g и IMP 24011 при пациенти, класифицирани като повлияни от лечението ($\geq 75\%$ подобрение в PASI) след 12-седмичен период на лечение. Медианното време за поява на рецидив между PASI, повлияни от лечението, варира от 58 до 74 дни след приложението на последната доза Raptiva в първоначалния период на лечение. В клиничното проучване IMP24011, около половината от пациентите (46.8%), които частично са се повлияли от лечението (от 50% до 74% подобрение по PASI, подобно на добро ниво на PGA) след 12-седмично лечение с Raptiva са постигнали ниво на отговор 75 по PASI през 24-та седмица.

Дългосрочно лечение:

Данни от дългосрочно лечение (над 12 седмици) са получени от 4311 пациенти в открито неконтролирано проучване. Над 600 пациенти са лекувани повече от 1 година, включително 166 пациенти, лекувани над 2 до 3 години. Почти половината пациенти, лекувани над 1 година са показали отговор по PASI 75 (докато всички отпаднали са разглеждани като неповлияни се от лечението).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След подкожно приложение на ефализумаб пикови плазмени концентрации се достигат след 1-2 дни. Сравнението с данни при интравенозно приложение показва средна бионаличност около 50% при препоръчаната доза от 1 mg/kg/седмично, приложена подкожно.

Разпределение:

Стационарно състояние се достига на 4-та седмица. При дози от 1 mg/kg/седмично (при първоначална доза от 0,7 mg/kg през първата седмица) средните най-ниски плазмени стойности на ефализумаб са $11,1 \pm 7,9 \mu\text{g/ml}$. След еднократни интравенозни дози измерванията на обема на разпределение в централния компартимент са 110 ml/kg при доза при 0,03 ml/kg и 58 ml/kg при доза от 10 mg/kg.

Биотрансформация:

Метаболизирането на ефализумаб става чрез усвояване от организма, последвано от вътреклетъчно разграждане, което е вследствие или на свързване към повърхностно-клетъчния CD11a или на ендоцитоза. Очакваните разпадни продукти са малки пептиди и отделни аминокиселини, които се елиминират чрез гломерулна филтрация. Ензимите на цитохром P450, както и реакциите на конюгация, нямат отношение към метаболизма на ефализумаб.

Елиминиране:

Ефализумаб се отстранява чрез нелинейно насищамо елиминиране (в зависимост от дозата). Средната стойност на клирънса при стационарно състояние е 24 mg/kg/ден (варира от 5 до 76 mg/kg/ден) при доза от 1 mg/kg/седмично, приложена подкожно. Елиминационен полуживот е около 5,5 – 10,5 дни при дози от 1 mg/kg/седмично, приложени подкожно. T_{end} при стационарно състояние е 25 дни (варира от 13 до 33 дни). Теглото е най-значимата ковариата, повлияваща клирънса на ефализумаб.

Нелинейност :

Ефализумаб показва дозозависима нелинейна фармакокинетика, което може да се обясни с насищаемите специфични свързвания към рецепторите CD11a на клетъчната повърхност. Рецепторно-медириания клирънс на ефализумаб се оказва наситен при плазмени концентрации на ефализумаб над 1 $\mu\text{g/ml}$.

Чрез популационен фармакокинетичен анализ е демонстрирано, че клирънсът на ефализумаб се повлиява от теглото. Ковариатите, като изходните стойности по PASI, изходният брой лимфоцити и възрастта, са оказали слаб ефект върху клирънса; полът и етническият произход

не са оказали влияние. Фармакокинетиката на ефализумаб при педиатрични пациенти не е проучена. Влиянието на бъбречните и чернодробните заболявания върху фармакокинетиката не е проучено.

Антитела към ефализумаб са установени само при 6% от изследваните пациенти. При този малък брой пациенти не са наблюдавани различия във фармакодинамичните и фармакокинетичните параметри.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефализумаб не проявява кръстосана реактивност към CD11a при други видове освен при хора и шимпанзета. Поради това конвенционалните неклинични данни за безопасност са ограничени и не позволяват да се направи пълна оценка на безопасността на продукта. Инхибиращи ефекти са наблюдавани върху хуморалния и Т-клетъчно-зависимия имунен отговор. При малките на мишки, третирани с аналог на антитяло на ефализумаб, намаляване на Т-клетъчно зависимия имунитет е наблюдаван до възраст от най-малко 11 седмици. Едва на 25-седмична възраст това намаляване няма съществено значение.

Ефектите, наблюдавани при неклинични проучвания, могат да се отнесат към фармакологията на ефализумаб.

При проучване с p53 +/- див тип мишки няма наблюдавани лимфоми след 6-месечно лечение с аналог на антитяло на ефализумаб

Не са били наблюдавани тератогенни ефекти по време на органогенезата при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Полисорбат 20

Хистидин

Хистидин хидрохлорид монохидрат

Захароза

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години.

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба (вж. също точка 6.4).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка, продуктът би трябвало да се използва незабавно след първото отваряне на опаковката и приготвяне на разтвора. В случай че не се използва веднага,

потребителят носи отговорност за времето и условията за съхранение преди употреба, които обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C, освен ако разтварянето не е извършено при валидирани и контролирани асептични условия. Физико-химичната стабилност на разтворения продукт е 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

6.5 Данни за опаковката

Прах:

Флакон от безцветно стъкло тип I със запушалка от бутилов каучук и алуминиев запечатващ пръстен и пластмасова капачка.

Разтворител:

Предварително напълнена стъклена (стъкло тип I) спринцовка.

Raptiva се доставя в:

Опаковка, съдържаща 1 флакон с прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 устройство за лесно приготвяне на разтвор (EASY MIX) и 1 игла за инжектиране.

Опаковка, съдържаща 4 флакона с прах, 4 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 4 устройства за лесно приготвяне на разтвор (EASY MIX) и 4 игли за инжектиране.

Опаковка, съдържаща 12 флакона с прах, 12 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 12 устройства за лесно приготвяне на разтвор (EASY MIX) и 12 игли за инжектиране.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Raptiva е предназначен само за еднократна употреба.

Един флакон Raptiva трябва да се разтвори с разтворителя преди употреба.

След разтварянето на един флакон за еднократна употреба с 1,3 ml от предоставената вода за инжекции се получава приблизително 1,5 ml разтвор, който съдържа 100 mg в 1 ml Raptiva.

Максималното количество доза, която може да се получи, е 125 mg за 1,25 ml Raptiva .

Разтворът трябва да се получи за не повече от 5 минути. Ресуспендираният разтвор е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледо жълт и не трябва да се използва, ако съдържа частици или не е бистър.

Подробни инструкции за употреба са предоставени в листовката за пациента.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 20 Септември 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(ИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологичното активно вещество

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

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ С 1 ФЛАКОН И 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА
КУТИЯ С 4 ФЛАКОНА И 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ
КУТИЯ С 12 ФЛАКОНА И 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Raptiva 100 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор.
Efalizumab

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Един флакон съдържа 125 mg разтворимо количество ефализумаб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Полисорбат 20, хистидин, хистидин хидрохлорид монохидрат и захароза.
Разтворител: Вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1,3 ml разтворител.
1 устройство за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX) 1 игла за инжектиране.

4 флакона с прах за инжекционен разтвор.
4 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 1,3 ml разтворител.
4 устройства за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX)
4 игли за инжектиране.

12 флакона с прах за инжекционен разтвор.
12 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 1,3 ml разтворител.
12 устройства за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX)
12 игли за инжектиране.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

raptiva 100 mg/ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА Raptiva ФЛАКОН 100 mg/ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Raptiva 100 mg/ml
Прах за инжекционен разтвор.
Efalizumab
За подкожно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

125 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА РАЗТВОРИТЕЛ В ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за употреба с Raptiva
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,3 ml в предварително напълнена спринцовка

6. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Raptiva 100 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор Efalizumab (Ефализумаб)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, въпреки че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Raptiva и за какво се използва
2. Преди да използвате Raptiva
3. Как да използвате Raptiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Raptiva
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RAPTIVA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Raptiva е лекарство за системно лечение на псориазис. Лекарствата за системно приложение се приемат през устата или се прилагат чрез инжектиране и по този начин влияят на целия организъм.

Raptiva е лекарствен продукт, съдържащ ефализумаб, получен по биотехнологичен път. Той се произвежда от генетично модифицирани клетки от бозайник. Ефализумаб е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват към други специфични протеини на човешкото тяло. Ефализумаб намалява възпалението на псориазисните лезии, което води до подобряване на засегнатите участъци от кожата.

Терапевтични показания

Лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка степен на хроничен плаков псориазис, които не са се повлияли, имали са противопоказания или непоносимост към други лекарства за системно приложение, включително циклоспорин, метотрексат и PUVA.

Това ограничение в употребата на Raptiva се основава на настоящите данни за ефикасност и ограничения дългосрочен опит с Raptiva.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ RAPTIVA

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате което и да е лекарство.

Не използвайте Raptiva

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към ефализумаб или към някоя от останалите съставки на Raptiva;
- ако имате или сте имали някакъв вид раково заболяване;
- ако имате активна туберкулоза или друга тежка инфекция. Симптомите, които са показателни за наличие на инфекция са: висока температура, рани, чувство на умора, проблеми със зъбите, упорита кашлица която продължава повече от 2 седмици, болка в гърдите или откашляне на кръв или храчки;

- ако имате форма на псориазис, различна от плаков псориазис (например друга по-тежка форма на псориазис, диагностицирана от Вашия лекар);
- ако Ви е поставена диагноза за нарушение на имунната система.

Важно е да уведомите Вашия лекар, ако имате или сте имали някой от гореизброените проблеми.

Обърнете специално внимание при употребата на Raptiva

- Ако се появят реакции на свръхчувствителност или алергични реакции като сърбеж по цялото тяло, уртикария, зачервяване на кожата или обрив, незабавно информирайте Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.
- Може да развиете инфекции по-лесно. Ако развиете нова инфекция или забележите нови или внезапни промени в мисленето, равновесието, силата, говора, походката или зрението, моля свържете се с Вашия лекар. Той ще определи дали да проследява лечението Ви и дали е необходимо да преустановите употребата на Raptiva.
- Ако по време на лечението развиете раково заболяване, моля свържете се с Вашия лекар, който ще определи дали е необходимо да преустановите лечението с Raptiva.
- Ако се появят признаци и симптоми, свързани с анемия (намаляване броя на червените кръвни клетки, което може да предизвика блед цвят на кожата и да причини слабост или задух), моля незабавно уведомете Вашия лекар. Той ще определи дали трябва да се проследява лечението Ви и дали е необходимо да преустановите употребата на Raptiva.
- В случай на признаци и симптоми, свързани с намаляване броя на тромбоцитите, като лесно кървене от венците, синини или точковидни червени петънца по кожата, моля незабавно уведомете Вашия лекар. Той ще определи дали трябва да се проследява лечението Ви и дали е необходимо да преустановите употребата на Raptiva.
- Някои пациенти са получили реакции, включващи главоболие, повишена температура, гадене или повръщане в рамките на 2 дни след всяка от първите две инжекции. В по-голямата си част тези реакции са били леки до умерени по тежест. Ако забележите, че някоя от тези реакции не изчезва след втората инжекция, уведомете Вашия лекар.
- Ако рязко преустановите лечението, псориазисът може значително да се влоши. Вашият лекар може да реши да Ви проследи и да Ви назначи ефективно лечение.
- Ако псориазисът Ви се влоши или ако получите артрит, моля информирайте Вашия лекар. Той ще определи дали да проследява лечението Ви и дали е необходимо да спрете употребата на Raptiva или да продължите лечението под по-строг контрол.
- Ако ви предстои ваксинация, моля консултирайте се с Вашия лекар. Не трябва да се ваксинирате с някои видове ваксини по време на лечението с Raptiva. Лечението с Raptiva трябва да се спре 8 седмици преди ваксинацията.
- Ако теглото Ви се промени неочаквано, моля свържете се с Вашия лекар. Той ще изчисли точната дозировка на база на новото Ви тегло.

Уведомете Вашия лекар ако имате бъбречно или чернодробно увреждане.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате някаква ваксинация (вижте точка “Обърнете специално внимание при лечението с Raptiva”).

Докато употребявате Raptiva може да сте по-уязвими към инфекции (вижте точка “Обърнете специално внимание при лечението с Raptiva”). Този ефект може да се усилва от други лекарства, които се използват за лечение на псориазис и които също могат да Ви направят по-уязвими към инфекции. Консултирайте се с Вашия лекар, ако вземате други лекарства за лечение на псориазис.

Raptiva може да бъде използвана в комбинация с кортикостероиди за локално приложение.

Бременност

Не е известно дали Raptiva може да увреди Вашето бебе, ако сте бременна и дали може да повлияе върху способността за забременяване. Затова ако сте бременна, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Ако сте жена с детероден потенциал, е препоръчително да не забременявате, както и да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Raptiva.

Кърмене

Възможно е ефализумаб да се отделя в кърмата. Ако кърмите, Вашият лекар ще Ви посъветва или да преустановите кърменето, или да прекратите употребата на Raptiva докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

Няма очаквания, че употребата на Raptiva влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ RAPTIVA

Винаги използвайте Raptiva точно както Ви е казал лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка при възрастни (18-64 години) и при лица в напреднала възраст (≥ 65 години)

Обичайната доза е единична първоначална инжекция от 0,7 mg/kg, последвана от седмични инжекции от 1,0 mg/kg. Вашият лекар ще Ви каже какво количество трябва да инжектирате. Продължителността на лечението е 12 седмици. Лечението може да продължи само при пациенти, които се повлияват от него. Вашият лекар ще обсъди с Вас степента на повлияването Ви от лечението.

Метод и начин за приложение

Raptiva се инжектира само под кожата (подкожно). Предназначен е само за еднократна употреба. Инжекцията може да се постави от самия пациента или от друго лице, например член от семейството или от Вашия лекар. Трябва да продължите с инжекциите Raptiva толкова дълго, колкото са указанията на Вашия лекар.

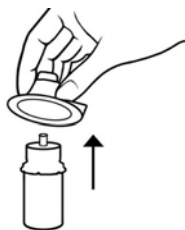
Флаконът с прах е предназначен за разтваряне (смесване) с разтворителя.

Ако прилагате Raptiva самостоятелно, моля прочетете следните инструкции внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка:

- Измийте ръцете си. Важно е ръцете Ви, както и предметите, които използвате да бъдат възможно най-чисти.
- Извадете Raptiva от хладилника и поставете всичко, което ще Ви е необходимо върху чиста повърхност:
 - един флакон, съдържащ Raptiva на прах;
 - една предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворителя;
 - едно устройство за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX)
 - два тампона, напоени със спирт;
 - една игла за подкожно инжектиране и
 - контейнер за отпадъци.
- Отстранете защитната капачка от флакона с Raptiva и от предварително напълнената с разтворител спринцовка. Почистете горната част на флакона с напоения със спирт тампон.
- Като държите от външната страна устройството за лесно приготвяне на разтвор (EasyMIX) внимателно свалете и отстранете защитния филм, като използвате капачката.

Така ще се покаже пластмасов заострен връх, който ще използвате, за да пробиете флакона. Не трябва да докосвате тази повърхност.

- Като държите от външната страна устройството за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX), сложете го върху флакона, след това натиснете, така че пластмасовият заострен връх да пробие гумената запушалка на флакона.
- Преди да отстраните външното покритие, трябва да се уверите, че устройството за лесно приготвяне на разтвор (EasyMIX) е плътно прикрепено към флакона.



- Махнете капачето, покриващо иглата на предварително напълнената спринцовка.
- С пробождане и завъртане вкарайте предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтвора, в устройството за лесно приготвяне на разтвор (EasyMIX).



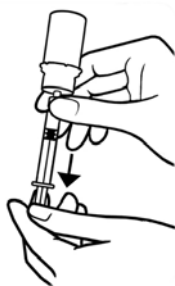
- Много бавно натискайте буталото на спринцовката, за да инжектирате цялото количество от разтворителя във флакона с Raptiva.
- С леко въртеливо движение разклатете флакона, за да разтворите лекарството в разтворителя.



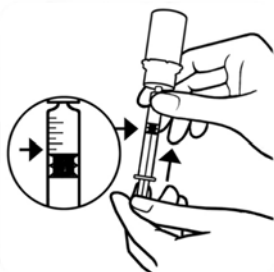
Не разклащайте (Разклащането води до образуване на пяна в разтвора с Raptiva). Обикновено разтварянето отнема по-малко от 5 минути. След като прахът се разтвори, проверете дали полученият разтвор съдържа видими частици и дали има промяна в цвета. Полученият разтвор трябва да е бистър до бледожълт и без видими частици.

Не добавяйте други лекарства към разтвора на Raptiva, и не го смесвайте с други разтворители.

- Обърнете флакона надолу заедно със забодената спринцовка. Изтеглете бавно разтвора в спринцовката, като изтеглите повече от необходимата ви доза. Във флакона могат да останат мехурчета или пяна. Докато иглата все още се намира във флакона, проверете спринцовката за наличие на въздушни мехурчета.
- Внимателно почукайте спринцовката, така че въздушните мехурчета да се придвижат в горната част на спринцовката.



- Внимателно натиснете буталото нагоре, докато в спринцовката остане само дозата, която трябва да се приложи. Това движение също така ще изтласка мехурчетата извън спринцовката във флакона. Ако върнете прекалено много Raptiva обратно във флакона, просто повторете процедурата с изтеглянето и продължете.



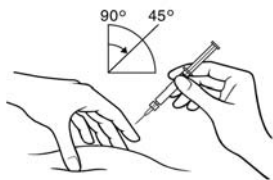
- Проверете дали сте нагласили точната доза и изтеглете със завъртане спринцовката от устройството (Easy MIX).

Сега вече сте готови да прикрепите иглата за инжектиране .

- Вземете иглата за инжектиране и без да махате предпазителя ѝ, внимателно я поставете върху спринцовката.

Вече сте готови да изберете и да подготвите мястото на инжектиране. Вашият лекар или медицинска сестра вече ще са Ви посъветвали къде да си поставите инжекцията. Местата за самостоятелно инжектиране включват хълбоците, предната част на бедрото, корема или горната част на ръката. Местата на инжектиране трябва да се сменят.

- Почистете избраната област с тампона, напоен със спирт. Махнете предпазителя на иглата.
- Незабавно инжектирайте разтвора, както следва: Здраво захванете кожата и вкарайте иглата под ъгъл от 45° до 90° като използвате движение, подобно на забиване на стреличка. Инжектирайте под кожата, така както са Ви инструктирани. Не инжектирайте директно във вена. Издърпайте много леко буталото назад. Ако в спринцовката се появи кръв, това означава, че иглата е влязла в кръвоносен съд. Не инжектирайте, а изтеглете иглата и повторете процедурата с инжектирането. Инжектирайте разтвора, като леко натискате буталото. Отделете толкова време, колкото е необходимо за да инжектирате цялото количество от разтвора. Веднага изтеглете иглата и почистете кожата с напоения със спирт тампон, като използвате кръгови движения.



- Изхвърлете на всички употребени части: Щом като приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете всички игли и празни стъклени опаковки в контейнер за отпадъци. Неупотребеният разтвор трябва да се изхвърли.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Raptiva

Ако сте инжектирали повече Raptiva, отколкото Ви е казал Вашия лекар, моля свържете се с него или с фармацевт. Препоръчва се да се извършва наблюдение за наличие на всякакви признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно назначаване на подходящо симптоматично лечение.

Ако сте пропуснали да приложите Raptiva

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако сте пропуснали да приложите 2 или повече дози Raptiva.

Ако сте преустановили употребата на Raptiva

Ако прекратите лечението с Raptiva внезапно, без заместващо лечение, Вашият псориазис може значително да се влоши (вижте точка “Обърнете специално внимание при употребата на Raptiva”).

В случай че се нуждаете от повторно лечение с Raptiva, трябва да следвате инструкциите на Вашия лекар. Повторното лечение може да има по-слаб или недостатъчен отговор към Raptiva, отколкото лечението в предхождащите периоди. Лечението трябва да продължи само, ако се наблюдава достатъчен отговор. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите в случай на недостатъчен отговор към лечението или ако се наблюдава влошаване на заболяването (вижте също точка “Обърнете специално внимание при употребата на Raptiva”).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Raptiva може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите лекарствени реакции в тази точка са представени заедно с приблизителната честота, с която могат да възникнат. За тази цел е използвана следната класификация:

- Много чести: Нежелани лекарствени реакции, които могат да възникнат при повече от 1 на всеки 10 пациенти;
- Чести: Нежелани лекарствени реакции, които могат да възникнат при 1 до 10 от 100 пациенти;
- Нечести: Нежелани лекарствени реакции, които могат да възникнат при 1 до 10 от 1 000 пациенти;
- Редки: Нежелани лекарствени реакции, които могат да възникнат при 1 до 10 от 10 000 пациенти;
- Много редки: Нежелани лекарствени реакции, които могат да възникнат при по-малко от 1 на 10 000 пациенти.

Raptiva може да предизвика леки до умерено изразени грипоподобни симптоми, които включват главоболие, студени тръпки, гадене, болки в мускулите и понякога висока температура, в рамките на 48 часа след инжектирането. Тези симптоми са много чести и се наблюдават най-вече след поставяне на първите две дози и намаляват при продължителна употреба. Ако някой от тези симптоми на нежелани лекарствени реакции стане по-тежък или е с голяма продължителност, моля уведомете Вашия лекар. В клинични проучвания видимите нежелани лекарствени реакции и болка на мястото на инжектиране не са чести.

Уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкото място за оказване на спешна помощ и преустановете употребата на Raptiva незабавно, в случай че:

- Забележите тежка реакция на свръхчувствителност или алергични реакции като анафилаксия. Симптомите на алергична реакция са чести и по принцип включват сърбеж

по цялото тяло, уртикария, зачервяване на кожата или обрив. Анафилаксията е по-тежка алергична реакция, която може да включва замайване, повръщане, ниско кръвно налягане и затруднено дишане. Необходима е бърза медицинска помощ, тъй като тежките алергични реакции могат да бъдат потенциално животозастрашаващи.

- Забележите симптоми на намален брой на тромбоцитите като лесно кървене от венците, синини или червени точки по кожата. Тези симптоми не са чести.
- Забележите признаци на нервно нарушение, като мравучкане или начало на слабост в краката или ръцете, както и нови или внезапни промени в мисленето, равновесието, силата, говора, походката или зрението.
- Имате силно главоболие, придружено от скованост на врата. Това може да се появи рядко, особено в началото на лечението.
- Ако имате поставена диагноза за раково заболяване.
- Развиете дифузен кожен обрив или мехури в устната кухина.

Уведомете Вашия лекар и обсъдете с него общото Ви здравословно състояние, ако забележите някой от следните проблеми:

- Болки в гърба, болки в ставите, главоболие, повръщане, слабост, умора или обрив. Тези често срещани нежелани лекарствени реакции не са били ясно свързани с приложението на Raptiva, но са били наблюдавани по време на употребата ѝ. Вашият лекар може да реши да Ви изследва по-обстойно и да поиска от Вас да си направите кръвни проби.
- Повишена температура или ако смятате, че имате инфекция. Raptiva влияе върху имунната система, което потенциално може да увеличи риска от инфекциозни заболявания или може повторно да активира стари такива. Инфекциите са често срещани.
- Рецидив или обостряне, или силно влошаване на псориазиса, или червени, възпалени псориазисни плаки, понякога свързани с подуване на ръцете и краката, или възпаление на ставите, особено след спиране на лечението с Raptiva. Тези нежелани лекарствени реакции са чести.
- Недостиг на въздух или други продължителни проблеми с дишането.
- Признаци на лицева парализа, най-често едностранна (например слабост на лицевите мускули и слюноотделяне), които може да се предшества от болка в областта на ухото. Обикновено пациентите с лицева парализа се възстановяват в продължение на няколко седмици без никакво специално лечение.

Някои лабораторни изследвания могат да отчетат промяна в броя на белите или червени кръвни клетки (включително левкоцити и лимфоцити), както и в стойностите на ALT и на алкалната фосфатаза (кръвни лабораторни показатели), които могат леко да се завишат. Тези промени, които могат да се свържат с употребата на Raptiva, обикновено могат се отчитат само чрез кръвни проби.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА RAPTIVA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте Raptiva след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка (след "Годен до:"). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте Raptiva, ако забележите, че разтворът не е бистър или ако съдържа видими частици.

За да се запази стерилност, разтворът на Raptiva трябва да бъде използван незабавно след първоначалното отваряне или смесване.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Raptiva:

- Активното вещество е ефализумаб и всеки флакон съдържа доза, която осигурява 125 mg ефализумаб.
- Другите съставки са полисорбат 20, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и захароза.
- Всяка предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа достатъчно количество вода за инжекции, необходима за приготвяне на инжекционния разтвор.

Как изглежда Raptiva и какво съдържа опаковката:

Raptiva се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът представлява бяла до почти бяла плътна маса, а разтворителят е безцветна течност. Продуктът се предлага в опаковка, съдържаща 1 флакон с прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 устройство за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX) и 1 игла за инжектиране, в опаковка, съдържаща 4 флакона с прах, 4 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 4 устройства за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX) и 4 игли за инжектиране в опаковка, съдържаща 12 флакона с прах, 12 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 12 устройства за лесно приготвяне на разтвор (Easy MIX) и 12 игли за инжектиране. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител:

Merck Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Rome
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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- Jažlovice
Tel. +420 323619211

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Дата на последно одобрение на листовката

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба