

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Raptiva 100 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 125 mg efektywnej dawki efalizumabu.

Sporządzony roztwór powstały w wyniku rozpuszczenia proszku w rozpuszczalniku zawiera efalizumab w stężeniu 100 mg/ml.

Efalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w zmodyfikowanych genetycznie komórkach jajnika chomika chińskiego (Chinese Hamster Ovary - CHO). Efalizumab jest immunoglobuliną typu IgG1 kappa, zawierającą sekwencje ludzkiej części stałej i sekwencje mysiego regionu determinującego dopasowanie uzupełniającego się łańcucha lekkiego i ciężkiego.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały do koloru białego ciasta.

Rozpuszczalnik to przejrzysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę, metotreksat i PUVA (patrz punkt 5.1 Kliniczna skuteczność).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Raptiva powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w zakresie dermatologii.

Dawką początkową jest 0,7 mg/kg masy ciała w pojedynczym wstrzyknięciu. Następnie podawane są cotygodniowe wstrzyknięcia 1,0 mg/kg masy ciała (maksymalna dawka pojedyncza nie powinna przekraczać w sumie 200 mg). Objętość, która ma być wstrzyknięta powinna być obliczona w następujący sposób:

| Dawka | Objętość, która ma być wstrzyknięta na 10 kg masy ciała |
|---|---|
| Pojedyncza początkowa dawka: 0,7 mg/kg | 0,07 ml |
| Następne dawki: 1 mg/kg | 0,1 ml |

Leczenie trwa 12 tygodni. Powinna ona być kontynuowana tylko u pacjentów którzy zareagowali na leczenie (Ogólna Ocena Stanu Pacjenta PGA dobra lub lepsza). Wskazówki dotyczące zaprzestania (leczenia) patrz część 4.4.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Raptiva w tej grupie wiekowej (<18 roku życia) nie były badane. Nie powinno się stosować preparatu Raptiva w tej grupie wiekowej.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym (≥ 65 lat)

Dawkowanie i schemat podawania u osób w wieku podeszłym powinny być takie same jak dla dorosłych (patrz także część 4.4).

Pacjenci z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby. Preparat Raptiva należy stosować z ostrożnością w tej populacji pacjentów.

Sposób podawania

Preparat Raptiva przeznaczony jest do wstrzykiwania podskórnego. Miejsca wstrzyknięcia powinny być zmieniane.

Wskazówki dotyczące stosowania patrz część 6.6.

Po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki sporządzania roztworu i wstrzykiwania go, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać preparat Raptiva, jeśli ich lekarz zdecyduje, że jest to właściwe.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na efalizumab lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci chorzy lub w przeszłości chorujący na nowotwór złośliwy.

Pacjenci z czynną gruźlicą i innymi ciężkimi zakażeniami.

Pacjenci ze specyficznymi postaciami łuszczycy, jak łuszczycy wysiewna (kroplista), uogólniona (erythrodermalna) lub krostkowa i odmiana krostkowa stóp oraz zajmująca znaczną powierzchnię skóry.

Pacjenci z obniżoną odpornością.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania na układ immunologiczny

a. Zakażenia

Preparat Raptiva może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw zakażeniom. Wpływ leczenia preparatem Raptiva na rozwój i przebieg ostrych i(lub) przewlekłych zakażeń nie jest w pełni poznany. Pacjentów, u których dochodzi do rozwoju zakażenia w czasie leczenia preparatem Raptiva należy monitorować i stosownie do ciężkości infekcji preparat Raptiva powinien być odstawiony. U pacjenta z klinicznie istotnymi nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, preparat Raptiva należy stosować z ostrożnością.

b. Szczepienia

Nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe patogeny u pacjentów otrzymujących preparat Raptiva. Pacjenci nie powinni otrzymywać szczepionek bezkomórkowych, zawierających, żywe, żywe atenuowane patogeny w czasie leczenia preparatem Raptiva. Przed szczepieniem, leczenie preparatem Raptiva powinno być wstrzymane na 8 tygodni i może być wznowione po upływie 2 tygodni od szczepienia.

c. Nowotwory i choroby limfoproliferyjne

Nie wiadomo czy preparat Raptiva może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów i chorób limfoproliferyjnych. Preparat Raptiva należy odstawić jeśli dojdzie do rozwoju nowotworów w trakcie leczenia (patrz część 4.3 i 4.8).

Nie badano podawania preparatu Raptiva w skojarzeniu z przeciwluszczycowymi produktami leczniczymi do stosowania ogólnego o właściwościach immunosupresyjnych. Dlatego, leczenie skojarzone z tymi produktami nie jest zalecane (patrz część 4.5).

Małopłytkowość

Małopłytkowość może występować w trakcie leczenia preparatem Raptiva i może być związana z wystąpieniem objawów klinicznych takich jak wybroczyny, samorzutne siniaczenie lub krwawienia z tkanek śluzówkowo-skórnych. Jeśli te objawy wystąpią, efalizumab należy natychmiast odstawić. Należy również przeprowadzić badanie ilości płytek krwi i natychmiast powinno być wdrożone odpowiednie leczenie objawowe (patrz część 4.8).

Oznaczanie ilości płytek krwi zaleca się na początku i okresowo w czasie leczenia preparatem Raptiva. Zaleca się, aby pomiary były częstsze na początku terapii (np. co miesiąc) i mogą być rzadsze w miarę kontynuowania leczenia (np. co 3 miesiące).

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne

Tak jak w przypadku każdego produktu rekombinowanego, preparat Raptiva jest potencjalnie immunogeny. Dlatego, jeśli wystąpi jakkolwiek ciężka reakcja wskazująca na nadwrażliwość lub reakcja alergiczna, stosowanie preparatu Raptiva należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe postępowanie (patrz część 4.3 i 4.8).

Zapalenie stawów

Przypadki zapalenia stawów były obserwowane w czasie leczenia preparatem Raptiva. W takich okolicznościach zaleca się zaprzestanie leczenia preparatem Raptiva.

Łuszczyca

W czasie leczenia preparatem Raptiva, zaobserwowano przypadki zaostrzenia łuszczycy, w tym podtypów łuszczycy krostkowej, erytrodermicznej i wysiewnej (patrz część 4.8). W takich przypadkach, zaleca się przerwanie leczenia preparatem Raptiva.

Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować nawrót lub zaostrzenie łuszczycy plackowatej włącznie z wystąpieniem łuszczycy krostkowej i erytrodermii łuszczykowej.

Zaprzestanie leczenia

Postępowanie z pacjentami przerywającymi stosowanie preparatu Raptiva obejmuje ścisłą obserwację. W przypadku nawrotu choroby lub zaostrzenia, lekarz prowadzący powinien koniecznie wdrożyć najbardziej odpowiednie leczenie łuszczycy.

Jeśli konieczna jest powtórne leczenie preparatem Raptiva należy postępować zgodnie z dawkowaniem i metodą podawania. Powtórne leczenie może wiązać się z mniejszą lub nieadekwatną reakcją niż w czasie pierwszej terapii. Terapia może być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie.

Specyficzne populacje pacjentów

Nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie bezpieczeństwa ani skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodymi pacjentami. Ponieważ w populacji osób w wieku podeszłym na ogół jest większa częstość zakażeń, należy zachować ostrożność w ich leczeniu.

Preparat Raptiva nie był badany u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby, dlatego u tych pacjentów powinien być on stosowany z dużą ostrożnością. Patrz część 4.8 dotycząca wpływu na czynność wątroby.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań z zastosowaniem preparatu Raptiva dotyczących interakcji z innymi lekami.

Nie ma dostępnych danych dotyczących efektów szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe patogeny u pacjentów otrzymujących preparat Raptiva. Pacjenci nie powinni otrzymywać szczepionek bezkomórkowych, zawierających żywe, żywe atenuowane patogeny w czasie leczenia preparatem Raptiva. Patrz część 4.4.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania efalizumabu, jego wpływ na układ immunologiczny może być potęgowany przez ogólnie działające środki immunosupresyjne powszechnie stosowane w leczeniu łuszczycy (patrz część 4.4). Preparat Raptiva był stosowany w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami u pacjentów z łuszczycą bez żadnych nieprzewidzianych działań. Również nie udało zaobserwować się korzystnych efektów terapii skojarzonej w porównaniu do leczenia efalizumabem w monoterapii.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny przechodzą przez barierę łożyskową. Znane są pojedyncze przypadki stosowania efalizumabu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazują upośledzenie układu odpornościowego potomstwa (patrz część 5.3). Kobiety w ciąży nie powinny być leczone preparatem Raptiva.

Kobietom zdolnym do macierzyństwa należy zalecić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych.

Laktacja

Nie badano wydzielania efalizumabu z mlekiem matki. Należy jednak oczekiwać, że immunoglobuliny będą wydzielane z mlekiem matki. Poza tym wykazano, że przeciwciała, będące analogiem efalizumabu było wydzielane z mlekiem myszy. Kobiety nie powinny karmić piersią w czasie leczenia preparatem Raptiva.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych ruchu

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem na zdolność do kierowania i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania efalizumabu, nie wydaje się aby stosowanie preparatu Raptiva miało wpływ na zdolność do prowadzenia i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące objawowe działania niepożądane leku (ADRs) obserwowane w czasie terapii preparatem Raptiva to łagodne do umiarkowanych, zależne od dawki ostre objawy grypopodobne w tym ból głowy, gorączka, dreszcze, nudności i ból mięśni. W dużych badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo, reakcje te były obserwowane u około 41% pacjentów leczonych preparatem Raptiva i u 24% pacjentów leczonych placebo przez 12 tygodni. W trakcie terapii, reakcje te były rzadsze i występowały z podobną częstością do obserwowanej w grupie placebo, począwszy od trzeciego i kolejnych cotygodniowych wstrzyknięć.

Przeciwciała przeciwko efalizumabu były wykrywane u zaledwie 6% pacjentów. U tej małej liczby pacjentów nie obserwowano żadnych różnic w farmakokinetyce, farmakodynamice, ani znaczących klinicznie zdarzeniach niepożądanych, czy w skuteczności klinicznej.

Działania niepożądane (Preferowane określenia) w całej populacji w trakcie badań klinicznych z preparatem Raptiva zostały wymienione poniżej według częstości występowania i według klasyfikacji układowej (MedDRA System Organ Class).

| Układ narządowy | Bardzo częste (>1/10) | Częste (>1/100, <1/10) | Nieczęste (>1/1,000, <1/100) | Rzadkie (>1/10,000, <1/1,000) | Bardzo rzadkie (<1/10,000) |
|---|---|--|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Zaburzenia dotyczące krwi i układu limfatycznego | Leukocytoza i limfocytoza | | Małopłytkowość | | |
| Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej | | Łuszczyca | Pokrzywka | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i dotyczące tkanki łącznej | | Bóle mięśni Łuszczycowe zapalenie stawów (zaostrenie/nawrót) | | | |
| Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania | Objawy grypopodobne w tym gorączka, bóle głowy, dreszcze, nudności i ból mięśni | Reakcje nadwrażliwości, ból pleców, osłabienie | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia. | | |
| Badania | | Podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej Podwyższenie aktywności ALT | | | |

Profil bezpieczeństwa w docelowej populacji, jak określono w części 4.1, jest podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji ogólnej leczonej preparatem Raptiva, jak przedstawiono powyżej.

Po przeanalizowaniu długotrwałego stosowania preparatu Raptiva u 158 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczyką otrzymujących 1 mg/kg masy ciała tygodniowo przez 108 tygodni nie stwierdzono żadnych znaczących różnic w częstości zdarzeń niepożądanych w porównaniu z 12 tygodniami ekspozycji na preparat Raptiva. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania powyżej 12 tygodni w populacji docelowej nie są jeszcze dostępne.

Dodatkowe informacje:

Leukocytoza i limfocytoza: w dużych badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo w czasie terapii preparatem Raptiva u 40% do 50% pacjentów rozwinęła się przedłużona bezobjawowa limfocytoza. Wszystkie wartości mieściły się między 2,5 a 3,5 razy GGN (górną granicę normy). Po zaprzestaniu terapii liczba limfocytów wróciła do wartości wyjściowych. Zaobserwowano również, u mniejszego odsetka pacjentów, nieznaczne podwyższenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochnych i kwasochłonnych.

Małopłytkowość: we wspólnej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa 3291 pacjentów leczonych preparatem Raptiva, zgłoszono dziewięć przypadków (0,3%) małopłytkowości z mniej niż 52 000 komórek w μ l. Czterech z tych pacjentów miało kliniczne objawy małopłytkowości. Na podstawie dostępnych oznaczeń liczby płytek, u 5 pacjentów początek spadku ilości płytek wystąpił między 8 a 12 tygodniem po pierwszej dawce preparatu Raptiva, ale u innych pacjentów występował później. U jednego pacjenta, małopłytkowość wystąpiła 3 tygodnie po zaprzestaniu leczenia. Najniższy punkt liczby płytek wystąpił między 12 a 72 tygodniem po pierwszej dawce preparatu Raptiva. (Patrz część 4.4)

Łuszczyca: w pierwszych 12 tygodniach badań z kontrolną grupą placebo, częstość zaostrenia łuszczyki jako zdarzenia niepożądanego wynosiła 3,2% u pacjentów leczonych preparatem Raptiva i 1,4% u pacjentów leczonych placebo. Wśród 3291 pacjentów we wspólnej bazie danych dotyczącej

bezpieczeństwa, u 39 pacjentów wystąpiła łuszczyca uogólniona (erythrodermalna) i łuszczyca krostkowa (1,2%), z czego 17 przypadków wystąpiło po odstawieniu preparatu Raptiva, podczas gdy 22 przypadki wystąpiły w czasie leczenia. W przypadkach występujących w czasie leczenia, większość tych zdarzeń (16/22) wystąpiła u pacjentów nie reagujących na preparat Raptiva. Zaostrzenia występujące po zaprzestaniu leczenia były obserwowane zarówno u pacjentów reagujących, jak i nie reagujących na leczenie preparatem Raptiva.

Łuszczycowe zapalenie stawów: w pierwszych 12 tygodniach badań z kontrolną grupą placebo, łuszczycowe zapalenie stawów i zaostrzenie lub nawrót łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano u 1,8% pacjentów leczonych preparatem Raptiva i pacjentów leczonych placebo. W badaniach tych, częstość występowania innych typów zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem stawów była podobna w grupie otrzymującej preparat Raptiva i w grupie placebo.

Objawy grypopodobne: w dużych badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo, około 20% więcej pacjentów, w porównaniu z placebo, zgłaszało objawy grypopodobne w tym ból głowy, dreszcze, gorączkę, nudności i ból mięśni. Odsetek pacjentów zgłaszających objawy grypopodobne był największy po pierwszym wstrzyknięciu i zmniejszył się o ponad 50% po drugim wstrzyknięciu. Następnie częstość występowania objawów grypopodobnych zmniejszyła się do poziomu porównywalnego z tym dla pacjentów leczonych placebo. Ból głowy był najczęstszym z objawów grypopodobnych. Żadne z tych zdarzeń nie było poważne i mniej niż 5% uznano za ciężkie. W sumie u mniej niż 1% pacjentów zaprzestano terapii z powodu ostrych objawów grypopodobnych.

Nadwrażliwość i zaburzenia alergiczne: w dużych badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo, odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi sugerującymi nadwrażliwość, takimi jak pokrzywka, wysypka i reakcje alergiczne był nieznacznie większy w grupie otrzymującej preparat Raptiva (8%) niż w grupie placebo (7%). Nie zgłoszono żadnego przypadku anafilaksji związanej ze stosowaniem preparatu Raptiva (Patrz część 4.4)

Podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej: w dużych badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo, u około 4,5% pacjentów wystąpiło przedłużone podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej przez cały czas terapii preparatem Raptiva w porównaniu z 1% pacjentów otrzymujących placebo. Wszystkie wartości mieściły się między 1,5 a 3 razy GGN i po zaprzestaniu terapii wróciły do wartości wyjściowych.

Podwyższenie ALT: u około 5,7% pacjentów dochodzi do podwyższenia ALT w czasie terapii preparatem Raptiva w porównaniu z 3,5% w grupie placebo. Wszystkie przypadki były bezobjawowe, a wartości ponad 2,5 razy GGN nie występowały częściej w grupie otrzymującej preparat Raptiva niż w grupie placebo. Po zaprzestaniu terapii wszystkie wartości wróciły do poziomów wyjściowych.

Zakażenia: inne terapie, które zmieniają czynność limfocytów T były związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkich zakażeń. W badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo, częstość zakażenia u pacjentów leczonych preparatem Raptiva wynosiła około 27,3% i pacjentów leczonych placebo 24%. W populacji badanej w badaniu IMP24011 częstość zakażenia u pacjentów leczonych preparatem Raptiva wynosiła około 25,7% , a u pacjentów otrzymujących placebo 22,3%. W badaniach zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych, ogólna częstość hospitalizacji z powodu zakażeń była 1,6 na 100 pacjento-lat dla pacjentów leczonych preparatem Raptiva w porównaniu z 1,2 na 100 pacjento-lat dla pacjentów leczonych placebo. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zakażenia nieokreślone i posocznica. (Patrz część 4.4)

Kategoria działań niepożądanych

Nowotwory łagodne i złośliwe: większa częstość zmian nowotworowych była związana z terapiami wpływającymi na układ immunologiczny. W badaniach klinicznych z kontrolną grupą placebo, ogólna zapadalność na nowotworowe (większość których stanowiły nowotwory skóry o charakterze innym niż czerniaki) wynosiła 27,3 % u pacjentów przyjmujących preparat Raptiva vs. 24 % u pacjentów leczonych placebo. Ponadto, zapadalność na określone guzy u pacjentów otrzymujących preparat Raptiva była na poziomie około 25,7 % vs. 22,3 % u pacjentów leczonych placebo. Wśród pacjentów

z łuszczycą, którzy otrzymali preparat Raptiva w jakiegokolwiek dawce, całkowita częstość występowania zmian nowotworowych jakiegokolwiek rodzaju była 1,6 na 100 pacjento-lat dla pacjentów leczonych preparatem Raptiva w porównaniu z 1,2 na 100 pacjento-lat dla pacjentów leczonych placebo. Doświadczenia z preparatem Raptiva nie wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w porównaniu z populacją chorych na łuszczycę. (Patrz część 4.4)

4.9 Przedawkowanie

W badaniu klinicznym, gdzie pacjentom podawano większe dawki efalizumabu (do 10 mg/kg mc. dożylnie), u jednego badanego otrzymującego dawkę 3 mg/kg dożylnie wystąpił epizod nadciśnienia tętniczego, dreszczy i gorączki w dniu podania leku i wymagał on hospitalizacji. U innego pacjenta, który otrzymał 10 mg/kg dożylnie, wystąpiły ciężkie wymioty po podaniu efalizumabu, które także wymagały hospitalizacji. Oba przypadki całkowicie ustąpiły bez żadnych następstw. Dawki do 4 mg/kg/tydzień podawane podskórnie przez 19 tygodni nie wywołały żadnego efektu toksycznego.

Nie jest znane antidotum dla preparatu Raptiva ani swoiste leczenie przedawkowania preparatu Raptiva, inne niż zaprzestanie leczenia i obserwacja pacjenta. W przypadku przedawkowania, zaleca się aby pacjent był monitorowany w warunkach ścisłej opieki medycznej i aby natychmiast zostało wdrożone odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne środki immunosupresyjne, kod ATC: L04 AA21

Mechanizm działania

Efalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się specyficznym z CD11a, podjednostką LFA-1 (antygenem związanym z czynnością limfocytów –1), białkiem występującym na powierzchni leukocytów.

W tym mechanizmie, efalizumab hamuje wiązanie LFA-1 do ICAM-1, co ogranicza adhezję limfocytów T do innych typów komórek. LFA-1 jest obecne na zaktywowanych limfocytach T natomiast ilość ICAM-1 zwiększa się na komórkach śródbłonna i keratynocytach w obrębie wykwitów łuszczycowych. Zapobiegając wiązaniu LFA-1/ICAM, efalizumab może złagodzić objawy przedmiotowe i subiektywne łuszczycy przez hamowanie kilku etapów immunologicznej kaskady.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach z zastosowaniem dawki początkowej 0,7 mg/kg po której zastosowano 11 cotygodniowych dawek 1,0 mg/kg, efalizumab zmniejszył ekspresję CD11a na krążących limfocytach T maksymalnie do około 15% - 30% w stosunku do wartości wyjściowych z okresu przed leczeniem i wysycił CD11a do <5% wartości wyjściowej dostępnych miejsc wiążących CD11a. Pełny efekt obserwowano po 24 do 48 godzin po pierwszej dawce, i utrzymywał się między cotygodniowymi dawkami. W ciągu 5 do 8 tygodni następujących po 12-tej i ostatniej dawce efalizumabu podawanego w dawce 1,0 mg/kg tygodniowo, poziomy CD11a wróciły do zakresu nie przekraczającego $\pm 25\%$ wartości wyjściowych.

Drugim markerem farmakodynamicznym, wynikającym z mechanizmu działania efalizumabu, było zwiększenie bezwzględnej liczby krążących leukocytów, obserwowane podczas leczenia efalizumabem. Zwiększenie bezwzględnej liczby było widoczne w ciągu 24 godzin od pierwszej dawki. Pozostawała ona podniesiona w czasie cotygodniowego dawkowania i wracała do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia. Największy wzrost dotyczył bezwzględnej liczby krążących limfocytów. W badaniach klinicznych, średnie liczby limfocytów w przybliżeniu podwoiły się w stosunku do wartości wyjściowych u badanych otrzymujących 1,0 mg/kg tygodniowo preparatu Raptiva. Wzrost obejmował limfocyty CD4, limfocyty CD8, limfocyty B i komórki NK (natural killer), chociaż komórki NK i limfocyty CD4 zwiększyły się mniej intensywnie w stosunku do innych

typów komórek. Przy dawce efalizumabu 1,0 mg/kg tygodniowo, poziomy limfocytów powróciły do około 10% wartości wyjściowych w 8 tygodni po ostatniej dawce.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność terapii preparatem Raptiva w porównaniu z innymi terapiami ogólnoustrojowymi u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy nie była bezpośrednio porównywana w badaniach. Wyniki osiągnięte po zastosowaniu preparatu Raptiva vs. placebo wskazują na umiarkowaną skuteczność preparatu Raptiva (wg. Wskaźnika Nasilenia Zmian Łuszczycowych PASI 75)(patrz Tabela 2). W oparciu o wyniki badań klinicznych (patrz Tabela 1) i ograniczone doświadczenie w leczeniu długotrwałym, preparat Raptiva jest zalecany pacjentom jak określono w punkcie 4.1.

Niepowodzenie terapii ogólnoustrojowej zostało określone jako niewystarczająca odpowiedź (Wskaźnik Nasilenia Zmian Łuszczycowych PASI<50 lub Ogólna Ocena Stanu Pacjenta PGA mniej niż dobrze), lub pogorszenie stanu choroby podczas stosowania terapii u pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednią dawkę przez odpowiednio długi czas, co pozwala ocenić odpowiedź na co najmniej każdą z trzech głównych terapii ogólnoustrojowych, jakie są dostępne.

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Raptiva w zalecanej dawce u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą wykazano w pięciu randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą badaniach z kontrolną grupą placebo (n=1742). Nie ma danych porównawczych preparatu Raptiva i innych form leczenia ogólnego łuszczycy. Największe badanie IMP24011 (n=793) obejmowało pacjentów, u których nie uzyskano kontroli, były przeciwwskazania do lub którzy nie tolerowali dwóch lub więcej terapii ogólnoustrojowych (n=526), na podstawie analizy historii leczenia chorego. We wszystkich badaniach, pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą według skali PASI (odpowiedź PASI 75) w stosunku do wartości wyjściowych, gdy były ocenione tydzień po 12- tygodniowym cyklu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek badanych, którzy osiągnęli ocenę Minimalne lub Czyste w skali Ogólnego Zaawansowania Zmian (OLS), odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą według skali PASI (odpowiedź PASI 50) w stosunku do wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia, przebieg czasu średniego odsetka poprawy według skali PASI od wartości wyjściowych, poprawa według Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (DLQI), Ocena Objawów Łuszczycy (PSA), zmiany według PGA, zmiana w PASI w zakresie grubości zmian i zmiana w zakresie zajętej powierzchni ciała.

We wszystkich pięciu badaniach, pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej preparat Raptiva osiągnęli statystycznie zdecydowanie lepszą odpowiedź niż placebo w zakresie pierwotnego punktu końcowego. Takie same wyniki zostały potwierdzone u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do terapii ogólnoustrojowych (badanie IMP24011) (patrz Tabela 1 poniżej).

| Tabela 1 | | | |
|--|------------|--------------------------|-------------------------|
| Pierwotny punkt końcowy: Odsetek badanych z $\geq 75\%$ poprawą w PASI po 12 tygodniach leczenia (PASI 75) | | | |
| Populacja pacjentów IMP24011 | Placebo | Efalizumab ^a | |
| | | 1.0 mg/kg mc./tygodniowo | Efekt leczenia [95% CI] |
| Wszyscy pacjenci | 4% (n=264) | 31% (n=529) ^b | 27% [22%, 32%] |
| Pacjenci, u których nie uzyskano kontroli, były przeciwwskazania do, lub którzy nie tolerowali dwóch lub więcej ogólnoustrojowych terapii* | 3% (n=184) | 30% (n=342) ^b | 27% [21%, 32%] |

| | |
|--------------|---|
| ^a | wartości p dla porównania efalizumabu z placebo stosując regresję logistyczną włączając wyjściowe wyniki PASI, przed leczeniem łuszczycy i region geograficzny jako kowarianty. |
| ^b | p<0,001. |
| * | oceniane na podstawie historii choroby pacjenta |

We wszystkich pięciu badaniach, pacjenci dobrani losowo do grupy dawki preparatu Raptiva osiągnęli statystycznie zdecydowanie lepsze odpowiedzi niż placebo w zakresie pierwotnego punktu końcowego (odpowiedź PASI 75) (patrz Tabela 2 poniżej) i w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

| Badanie | Placebo | Efalizumab ^a | |
|-----------|---------------|-----------------------------|-------------------------|
| | | 1.0 mg/kg mc./tygodniowo | Efekt leczenia [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: wartości p dla porównania efalizumabu z placebo stosując regresję logistyczną włączając wyjściowe wyniki PASI, przed leczeniem łuszczycy i region geograficzny jako kowarianty.
Inne badania: wartości p dla porównania efalizumabu z placebo stosując test Fishera w każdym badaniu.

^b p<0.001.

* oceniane na podstawie historii choroby pacjenta

Czas do nawrotu ($\geq 50\%$ utrata poprawy) był oceniany w Badaniu ACD2058g dla pacjentów, którzy byli sklasyfikowani jako reagujący ($\geq 75\%$ poprawy na PASI) po 12 tygodniach leczenia. Mediana czasu do nawrotu wśród PASI reagujących mieściła się w zakresie od 59 do 74 dni następujących po ostatniej dawce preparatu Raptiva w początkowym okresie leczenia.

| Czas trwania zakończonego leczenia | 24 tygodnie | 48 tygodni | 96 tygodni | 108 tygodni |
|------------------------------------|-------------|------------|------------|-------------|
| Liczba pacjentów | 1053 | 221 | 171 | 158 |

Długoterminowe dane do 108 tygodni uzyskano z niekontrolowanego badania, w którym wzięło udział 158 chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (ACD2243g) (patrz Tabela 3 powyżej). Około 72% pacjentów (122 ze 170 pacjentów) w kohorcie odpowiadało na leczenie wg. PASI 75. Gdy wszystkie przypadki, które wypadły z utrzymywanej kohorty zostały uznane jako nie odpowiadające na leczenie, wskaźnik PASI 75 wynosił 42% (122 z 290 pacjentów).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu podskórnym efalizumabu szczytowe stężenia w osoczu są osiągane po 1-2 dniach. Porównanie z danymi dotyczącymi podania dożylnego wskazały średnią biodostępność około 50% przy poziomie zalecanej dawki 1,0 mg/kg mc. podawanej cotygodniowo podskórnie.

Dystrybucja:

Stan równowagi dynamicznej został osiągnięty w 4 tygodniu. Przy poziomie dawki 1 mg/kg mc. tygodniowo (z dawką początkową 0,7 mg/kg mc. pierwszy tydzień), przedział średnich wartości efalizumabu w osoczu wynosi $11,1 \pm 7,9$ $\mu\text{g/ml}$. Pomiary objętości dystrybucji centralnego kompartmentu po pojedynczych dożylnych dawkach wynosiły 110 ml/kg przy dawce 0,03 mg/kg mc. i 58 ml/kg przy dawce 10 mg/kg mc.

Biotransformacja:

Metabolizm efalizumabu odbywa się przez internalizację, po czym następuje wewnątrzkomórkowa degradacja, jako konsekwencja zarówno wiązania do CD11a na powierzchni komórki lub na drodze endocytozy. Oczekiwane produkty degradacji to małe peptydy i pojedyncze aminokwasy, które są eliminowane na drodze filtracji kłębuszkowej. Enzymy cytochromu P450 jak również reakcje sprzężania nie są włączone w metabolizm efalizumabu.

Wydalenie:

Efalizumab jest usuwany w wyniku nieliniowego nasycalnego wydalania (zależnego od dawki). Średni klirens w stanie równowagi dynamicznej wynosi 24 ml/kg/dobę (zakres 5-76 mg/kg/dobę) przy dawce podskórnej 1 mg/kg mc./dobę.

Okres półtrwania dla eliminacji wynosił około 5,5-10,5 dni przy dawce podskórnej 1 mg/kg mc./dobę. $T_{\text{końc.}}$ w stanie równowagi dynamicznej wynosi 25 dni (zakres 13-35 dni). Masa ciała jest najbardziej znaczącym kowariantem wpływającym na klirens efalizumabu.

Nieliniowość:

Efalizumab wykazuje zależną od dawki nieliniową farmakokinetykę, która może być wytłumaczona przez jego wysycalne specyficzne wiązanie się na powierzchni komórki z receptorami CD11a. Okazało się, że receptorowy klirens efalizumabu, ulegał wysyceniu przy stężeniu efalizumabu w osoczu powyżej 1 $\mu\text{g/ml}$.

W analizie farmakokinetyki populacji, stwierdzono że masa ciała wpływa na klirens efalizumabu. Kowarianty jak wyjściowe PASI, wyjściowa liczba limfocytów i wiek miały ograniczony wpływ na klirens; płeć i pochodzenie etniczne nie miały żadnego wpływu. Farmakokinetyka efalizumabu u pacjentów pediatrycznych nie była badana. Wpływ upośledzonej czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę efalizumabu nie był badany.

Przeciwciała przeciwko efalizumabowi zostały wykryte tylko u 6% ocenianych pacjentów. U tej małej liczby pacjentów nie obserwowano żadnych różnic w parametrach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efalizumab nie wchodzi w reakcję krzyżową z CD11a gatunków innych niż ludzie i szympany. Dlatego, konwencjonalne niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa produktu medycznego są ograniczone i nie pozwalają na wyczerpującą ocenę bezpieczeństwa. Obserwowano wpływ hamujący na odpowiedzi immunologiczne humoralną i zależną od limfocytów T. U młodych myszy leczonych przeciwciałem będącym analogiem efalizumabu, obniżenie odporności zależnej od limfocytów T obserwowano do co najmniej 11 tygodnia życia. Dopiero w 25 tygodniu życia to obniżenie odporności nie było już znaczące.

Poza tym, efekty obserwowane w badaniach nieklinicznych mogły być związane z farmakologią efalizumabu.

Nie obserwowano żadnych chłoniaków po 6 miesięcznym leczeniu przeciwciałami będącymi analogami efalizumabu w 6 miesięcznym badaniu z myszami typu p53 +/+ wild.
Nie zauważono żadnych efektów teratogennych u myszy w czasie organogenezy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
polisorbat 20
histydyna
histydyny chlorowodorek jednowodny
sacharoza

Rozpuszczalnik:

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań zgodności, nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

Preparat powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu (patrz także część 6.4).

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, preparat powinien być użyty bezpośrednio po pierwszym otwarciu i sporządzeniu roztworu. Jeśli preparat nie został użyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania preparatu będącego w użyciu przed zastosowaniem. Nie powinno to trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został sporządzony w miejscu o kontrolowanych i zapewniających jałowość warunkach. Wykazano, że sporządzony roztwór zachowuje stabilność fizyczno-chemiczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek:

Fiolka wykonana z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym kapsłem uszczelniającym i plastikową nasadką.

Rozpuszczalnik:

Ampułka-strzykawka wykonana ze szkła typu I.

Preparat Raptiva jest dostępny w opakowaniach zawierających:

1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 igłę do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i 1 igłę do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem, 4 ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem, 4 igły do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i 4 igły do wstrzykiwań

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Preparat jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed użyciem należy rozpuścić jedną fiolkę preparatu Raptiva w rozpuszczalniku. Roztwór sporządzony z jednej dawki preparatu i 1,3 ml wody do wstrzykiwań daje około 1,5 ml roztworu o stężeniu 100 mg preparatu Raptiva w 1 ml. Maksymalna efektywna dawka to 125 mg na 1,25 ml preparatu Raptiva.

Proszek powinien rozpuścić się w nie więcej niż 5 minut. Sporządzony roztwór jest przejrzysty i lekko opalizujący, o kolorze od bezbarwnego po bladożółty. Nie powinien być podawany jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Industria Farmaceutica Serono SpA
Via L. Einaudi 11, 00012 Guidonia Montecelio (Rzym)
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2)

• **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1 FIOLKĘ I 1 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Raptiva 100 mg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Efalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 125 mg efektywnej dawki efalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 20, histydyna, histydyny wodorochlorek jednowodny i sacharoza.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka z 1,3 ml rozpuszczalnika.
1 igła do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 igła do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed zastosowaniem należy zapoznać się z treścią ulotki.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Preparat powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 4 FIOŁKI I 4 AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Raptiva 100 mg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Efalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna fiołka z proszkiem zawiera 125 mg efektywnej dawki efalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 20, histydyna, histydyny wodorochlorek jednowodny i sacharoza.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4 fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
4 ampułko-strzykawki z 1,3 ml rozpuszczalnika.
4 igły do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
4 igły do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed zastosowaniem należy zapoznać się z treścią ulotki.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Preparat powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

RAPTIVA 100 mg/ml - ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Raptiva 100 mg/ml
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Podanie podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

125 mg w postaci czystej

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ROZPUSZCZALNIK – ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik do użycia z preparatem Raptiva.
Woda do wstrzykiwań.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,3 ml w ampułko-strzykawce

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, alby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest preparat Raptiva i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się preparat Raptiva
3. Jak stosować preparat Raptiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie preparatu Raptiva
6. Inne informacje

Raptiva 100 mg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Efalizumab

- Substancją aktywną jest efalizumab, każda fiolka zawiera 125 mg efektywnej dawki efalizumabu .
- Pozostałe składniki to polisorbat 20, histydyna, histydyny wodorochlorek jednowodny i sacharoza.
- Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera wystarczającą ilość wody do wstrzykiwań by sporządzić roztwór do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny:

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

Wytwórca:

Industria Farmaceutica Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Rzym
Włochy

1. CO TO JEST PREPARAT RAPTIVA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Raptiva jest lekiem stosowanym w leczeniu ogólnoustrojowym łuszczycy. Jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Terapie ogólnoustrojowe oparte są na lekach przyjmowanych doustnie lub w postaci wstrzyknięć, przez co leki te są obecne i działają w całym organizmie.

Proszek jest biały do koloru białego ciasta, a rozpuszczalnik to bezbarwny płyn. Produkt jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 igłę do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i 1 igłę do wstrzykiwań, oraz w opakowaniach zawierających 4 fiolki z proszkiem, 4 ampułko-strzykawki, 4 igły do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz 4 igły do wstrzykiwań. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie w każdym kraju.

Preparat Raptiva jest lekiem zawierającym efalizumab, wyprodukowany metodą biotechnologii. Jest wytwarzany w genetycznie zmodyfikowanych komórkach ssaków. Efalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i wiążą się z innymi specyficznymi białkami ludzkiego organizmu. Efalizumab zmniejsza stan zapalny w obrębie wykwitów łuszczycowych, co prowadzi do poprawy zajętych chorobą obszarów skóry.

Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę, metotreksat i PUVA.

Takie ograniczenie wskazania do leczenia preparatem Raptiva jest podyktowane obecnymi wynikami skuteczności i ograniczonym długoterminowym doświadczeniem z zastosowaniem preparatu Raptiva.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ PREPARAT RAPTIVA

Przed zastosowaniem każdego leku należy zwrócić się po poradę do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy stosować preparatu Raptiva:

- Jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (ma alergię) na efalizumab lub którekolwiek inne składniki preparatu Raptiva.
- Jeśli pacjent choruje lub chorował na nowotwór złośliwy
- Jeśli pacjent ma czynną gruźlicę lub inne ciężkie zakażenia. Objawy, które mogą wskazywać na infekcję to gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy z zębami, przykry kaszel, który trwa dłużej niż 2 tygodnie, ból w klatce piersiowej lub odpluwanie krwi lub płwociny.
- Jeśli u pacjenta rozpoznano postacie łuszczycy inne niż plackowata (np. inne ciężkie postacie łuszczycy rozpoznane przez lekarza).
- Jeśli u pacjenta rozpoznano zaburzenia systemu odpornościowego.

Bardzo ważne jest, aby pacjent poinformował swojego lekarza jeśli cierpiał lub cierpi na którekolwiek z powyższych dolegliwości.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując preparat Raptiva;

- Jeśli pacjent doświadczył reakcji nadwrażliwości lub reakcji alergicznych takich jak świąd całego ciała, pokrzywka, zaczerwienienie skóry lub wysypka, powinien natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub udać się do najbliższego oddziału udzielającego pomocy w nagłych wypadkach.
- Pacjent może być bardziej podatny na zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się nowe zakażenie lub istnieje podejrzenie zakażenia, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który zdecyduje czy należy poddać leczenie ścisłej kontroli czy przerwać stosowanie preparatu Raptiva.
- Jeśli u pacjenta rozwinie się choroba nowotworowa w czasie, gdy jest on poddawany leczeniu. Należy skontaktować się ze lekarzem prowadzącym, który ustali czy konieczne jest przerwanie stosowania preparatu Raptiva.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub subiektywne związane ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, takie jak łatwe krwawienie z dziąseł, zasiniaczenia lub szpilkowate czerwone punkty na skórze, natychmiast należy poinformować o tym lekarza prowadzącego który zdecyduje czy należy poddać leczenie ścisłej kontroli czy też należy przerwać stosowanie preparatu Raptiva.
- U niektórych pacjentów występują bóle głowy, gorączka, nudności i wymioty w ciągu dwóch dni po każdym z pierwszych dwóch wstrzyknięć. Te reakcje były w dużej mierze łagodne do umiarkowanych. Jeśli pacjent zauważy, że którakolwiek z tych reakcji nie znika po drugim wstrzyknięciu, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- Jeśli pacjent nagle przerwie leczenie, jego łuszczycy może ulec znacznemu pogorszeniu. Lekarz prowadzący może zalecić kontrolę i wdrożyć odpowiednie skuteczne leczenie.

- Jeśli doszło do postępu choroby lub rozwinęło się zapalenie stawów, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który ustali czy należy przerwać stosowanie preparatu Raptiva czy kontynuować leczenie pod dokładniejszą kontrolą.
- Jeśli pacjent ma zamiar poddać się jakiegokolwiek szczepieniu, powinien skonsultować to wcześniej z lekarzem prowadzącym. Pacjent nie może otrzymywać pewnych typów szczepionek w czasie leczenia preparatem Raptiva. Niezbędne może być przerwanie leczenia na 8 tygodni przed podaniem szczepionki.
- Jeśli waga pacjenta zmienia się nieoczekiwanie, należy skonsultować się ze lekarzem prowadzącym. Ustali on nową dawkę na podstawie masy ciała pacjenta.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta stwierdzono upośledzenie czynności nerek lub wątroby.

Ciąża

Nie wiadomo czy preparat Raptiva może mieć szkodliwy wpływ na płód jeśli pacjentka jest w ciąży lub czy może wpływać on na płodność pacjentki. Dlatego, jeśli pacjentka jest w ciąży, natychmiast powinna się skonsultować z lekarzem prowadzącym.

Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne podczas stosowania preparatu Raptiva.

Karmienie piersią

Jest możliwe, że efalizumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Jeżeli pacjentka karmi piersią, lekarz prowadzący poradzi jej, aby przerwała karmienie piersią lub przerwała stosowanie preparatu Raptiva dopóki karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

Przyjmowanie preparatu Raptiva nie powinno wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Stosowanie innych leków:

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Planując poddanie się jakiegokolwiek szczepieniu, należy skonsultować to najpierw z lekarzem prowadzącym (patrz: „Zachowaj szczególną ostrożność stosując preparat Raptiva”).

Stosowanie preparatu Raptiva obniża odporność organizmu i może prowadzić do podatności pacjenta na zakażenia (patrz: „Zachowaj szczególną ostrożność stosując preparat Raptiva”). Stosowanie innych leków na łuszczycę może dodatkowo obniżyć odporność pacjenta. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli przyjmuje się inne leki na łuszczycę.

Preparat Raptiva może być użyty w skojarzeniu z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami.

3. JAK STOSOWAĆ PREPARAT RAPTIVA

Preparat Raptiva należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie dla dorosłych (18-64 lata) i osób w wieku podeszłym (≥65 lat)

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest pojedyncze wstrzyknięcie 0,7 mg/kg masy ciała, po którym stosuje się cotygodniowe wstrzyknięcia 1,0 mg/kg masy ciała. Lekarz prowadzący udzieli informacji jaką ilość preparatu należy wstrzykiwać. Czas trwania leczenia to 12 tygodni. Leczenie kontynuuje się tylko u chorych, którzy na nie zareagowali. Lekarz omawia z pacjentem stopień poprawy stanu choroby po zakończeniu terapii.

Jeśli pacjent ma wrażenie, że działanie preparatu Raptiva jest zbyt słabe lub gdy stan choroby pogarsza się, lub gdy wystąpią działania uboczne, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

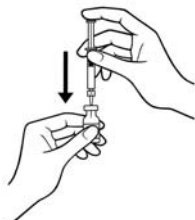
Sposób i droga podania

Preparat Raptiva jest wstrzykiwany bezpośrednio pod skórę (podanie podskórne). Jest on przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wstrzyknięcie może być wykonane przez samego chorego lub przez inną osobę, na przykład członka rodziny lub lekarza prowadzącego. Pacjent powinien kontynuować wstrzykiwanie preparatu Raptiva tak długo jak zlecił to lekarz prowadzący.

Fiolka z proszkiem jest przeznaczona do rozpuszczenia w rozpuszczalniku.

Przed samodzielnym podaniem preparatu Raptiva, należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję i postępować zgodnie ze wskazówkami:

- Umyć dokładnie ręce. Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były jak najczystsze.
- Przygotować czystą powierzchnię i ułożyć na niej:
 - o jedną fiolkę zawierającą proszek preparatu Raptiva
 - o jedną ampułko-strzykawkę zawierającą rozpuszczalnik
 - o dwa waciki nasączone alkoholem
 - o jedną igłę do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jedną igłę do wstrzykiwań
 - o pojemnik na odpady
- Usunąć ochronną nasadkę z fiolki z preparatem Raptiva i z ampułko-strzykawki zawierającej rozpuszczalnik. Przetrzeć górną powierzchnię fiolki wacikiem nasączonym alkoholem. Przymocować igłę do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do ampułko-strzykawki i ustawiając fiolkę z preparatem Raptiva pionowo na stabilnej powierzchni, powoli przekłuwając igłą gumowy korek. Powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z preparatem Raptiva. Należy poobracać fiolkę delikatnym ruchem rotacyjnym nie usuwając ampułko-strzykawki. **Nie wstrząsać** (wstrząsanie spowoduje pienienie się roztworu preparatu Raptiva). Zwykle sporządzenie roztworu zajmuje mniej niż 5 minut.



- Po tym jak proszek rozpuści się, należy sprawdzić powstały roztwór pod kątem obecności cząsteczek i odbarwienia. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty do koloru bladego żółtego i pozbawiony cząsteczek stałych.
- Nie wolno dodawać żadnych innych leków do roztworu zawierającego preparat Raptiva i nie wolno sporządzać roztworu preparatu Raptiva z innymi rozpuszczalnikami.
- Odwrócić fiolkę i starając się trzymać igłę poniżej poziomu płynu, nabrać roztwór do ampułko-strzykawki, pobierając z fiolki więcej niż jedną dawkę, która ma być podana. W fiolce może pozostać trochę piany lub pęcherzyków powietrza.

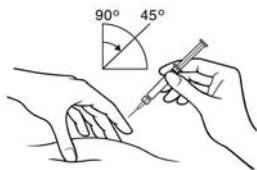


- Z igłą nadal wklutą do fiolki, należy sprawdzić zawartość ampułko-strzykawki pod kątem pęcherzyków powietrza. Delikatnie puknąć w ampułko-strzykawkę, aby spowodować

przemieszczenie się pęcherzyków powietrza do szczytu strzykawki, blisko igły. Delikatnie nacisnąć tłok trzymając ampułko-strzykawkę igłą do góry aż do pozostawienia właściwej dawki w ampułko-strzykawce. Dzięki temu wszystkie pęcherzyki powinny zostać wypchnięte z ampułko-strzykawki do fiolki. Wyciągnąć igłę całkowicie z fiolki i zmienić igłę zamocowaną do ampułko-strzykawki na igłę do wstrzykiwań.



- Natychmiast wstrzyknąć roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wybór miejsca wstrzyknięcia preparatu Raptiva. Miejsca dla samodzielnie wykonywanych wstrzyknięć obejmują pośladki, udo, brzuch lub górną część ramienia. Miejsca wstrzyknięć powinny być zmieniane. Przetrzeć wybraną powierzchnię wacikiem nasączonym alkoholem. Mocno uchwycić fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia i wprowadzić igłę pod kątem od 45° do 90° szybkim zdecydowanym ruchem (jak przy grze w rzutki). Wstrzyknąć roztwór pod skórę, postępując zgodnie z wcześniejszymi instrukcjami lekarza. Nie wstrzykiwać roztworu bezpośrednio do żyły. Odciągnąć lekko tłok. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, oznacza to, że igła została wprowadzona do naczynia krwionośnego. Nie wstrzykiwać roztworu tylko wycofać igłę i powtórzyć procedurę wstrzykiwania. Wstrzyknij roztwór naciskając delikatnie na tłok. Wstrzykiwanie powinno zabierać tyle czasu ile potrzeba ci do wstrzyknięcia całego roztworu. Natychmiast wyciągnąć igłę i przetrzeć skórę wacikiem nasączonym alkoholem stosując ruch okrężny.



- Usunąć wszystkie zużyte przybory: po zakończeniu wstrzykiwania natychmiast wyrzucić wszystkie igły i puste szklane pojemniki do pojemnika na odpady. Każda ilość niewykorzystanego roztworu musi być wyrzucona.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu Raptiva:

Jeśli pacjent wstrzyknął więcej preparatu Raptiva niż dawka wskazana przez lekarza prowadzącego, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą. Zaleca się, aby w takim wypadku pacjent poddał się obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub objawów subiektywnych działań niepożądanych i aby natychmiast otrzymał właściwe leczenie objawowe.

W przypadku pominięcia zastosowania preparatu Raptiva:

Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku pominięcia 2 lub więcej dawek preparatu Raptiva, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Skutki przerwania leczenia:

Jeśli pacjent przerwie leczenie preparatem Raptiva nagle bez zastosowania leczenia zastępczego, stan choroby może znacznie się pogorszyć (Patrz „Zachowaj szczególną ostrożność z preparatem Raptiva”)

Jeśli konieczna jest powtórna kuracja preparatem Raptiva należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. Powtórne leczenie może wiązać się z mniejszą lub nieadekwatną reakcją niż w czasie pierwszej terapii (Patrz „Zachowaj szczególną ostrożność z preparatem Raptiva”).

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, preparat Raptiva może powodować działania niepożądane.

Działania niepożądane w tej części są podane z szacunkową oceną częstości, z którą mogą one występować. W tym celu zastosowana została następująca klasyfikacja:

- Bardzo częste: Działania niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 spośród 10 pacjentów;
- Częste: Działania niepożądane, które mogą wystąpić u od 1 do 10 spośród 100 pacjentów;
- Nieczęste: Działania niepożądane, które mogą wystąpić u od 1 do 10 spośród 1 000 pacjentów;
- Rzadkie: Działania niepożądane, które mogą wystąpić u od 1 do 10 spośród 10 000 pacjentów;
- Bardzo rzadkie: Działania niepożądane, które mogą wystąpić u mniej niż od 1 z 10 000 pacjentów;

Preparat Raptiva może być przyczyną wystąpienia łagodnych do umiarkowanych objawów grypopodobnych w tym bólu głowy, dreszczy, nudności, bólu mięśni i, sporadycznie, gorączki, w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia preparatu Raptiva. Objawy te są bardzo pospolite, występują najczęściej po pierwszych dwóch dawkach i ustępują w miarę kontynuowanego stosowania. Jeśli którekolwiek z tych objawów są ciężkie lub utrzymują się dłużej, należy skontaktować się lekarzem prowadzącym. W badaniach klinicznych, widoczne działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia i ból w miejscu wstrzyknięcia były nieczęste.

Należy poinformować lekarza prowadzącego lub udać się do najbliższego oddziału udzielającego pomocy w nagłych wypadkach i natychmiast przerwać stosowanie preparatu Raptiva, jeśli:

- Pacjent zauważy wystąpienie ciężkich reakcji wskazujących na nadwrażliwość lub alergię, takie jak anafilaksja. Objawy reakcji alergicznej są częste i zwykle obejmują świąd całego ciała, pokrzywkę, zaczerwienienie skóry lub wysypkę. Anafilaksja jest bardziej poważną reakcją alergiczną, która może obejmować zawroty głowy, wymioty, obniżenie ciśnienia krwi i trudności w oddychaniu. Nie zaobserwowano żadnego przypadku anafilaksji w badaniach klinicznych z preparatem Raptiva. Konieczna jest natychmiastowa opieka medyczna, ponieważ poważne reakcje alergiczne mogą stanowić zagrożenie dla życia.
- Pacjent zauważy wystąpienie objawów małej liczby płytek krwi, takich jak częste krwawienie z dziąseł, zasinaczenia lub szpilkowate czerwone punkty na skórze. Objawy te nie występują często.
- U pacjenta rozpoznano chorobę nowotworową.

Należy poinformować lekarza prowadzącego i omówić z nim stan ogólny choroby jeśli pacjent zauważy następujące objawy:

- Ból pleców, ból stawów, wymioty, osłabienie, uczucie zmęczenia lub wysypkę. Te często występujące działania niepożądane nie były wyraźnie związane z preparatem Raptiva, ale były obserwowane w czasie jego stosowania. Lekarz prowadzący może zdecydować o poddaniu pacjenta dokładnym badaniom i poprosić o zrobienie badań krwi.
- Gorączkę lub jeśli pacjent sądzi, że ma zakażenie. Preparat Raptiva działa na układ immunologiczny, co może potencjalnie zwiększyć ryzyko chorób zakaźnych lub może ponownie uczynić stare zakażenia. Zakażenia są bardzo częste.
- Nawrót lub uczynnienie lub silne pogorszenie łuszczycy lub czerwone, zmienione zapalnie wykwity łuszczycowe, czasami występujące z obrzękiem ramion lub nóg lub zapaleniem stawów, szczególnie po zaprzestaniu stosowania preparatu Raptiva. Te działania niepożądane występują często.

Wyniki niektórych testów laboratoryjnych mogą ulec zmianie: liczba białych krwinek (w tym leukocytów i limfocytów), jak również aktywność fosfatazy zasadowej i ALT (badania laboratoryjne krwi) mogą nieznacznie wzrosnąć. Te zmiany, które mogą być związane ze stosowaniem preparatu Raptiva, zwykle są wykrywane tylko w badaniach krwi.

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce należy poinformować o nich lekarza prowadzącego..

5. PRZECHOWYWANIE

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem

Nie stosować po upływie terminu ważności umieszczonego na etykietach i pudełku.

Nie stosować leku jeśli roztwór nie jest klarowny lub zawiera jakiegokolwiek cząsteczki.

By zachować jałowość, preparat Raptiva należy użyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu i sporządzeniu roztworu.

6. INNE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Serono Benelux BV
Heizel Esplanade Heysel - b11
B -1020 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel./Tél.: +32 2 481 75 80

Luxembourg/Luxemburg

Serono Benelux BV
Esplanade Heysel - b11
B - 1020 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél./Tel.: +32 2 48175 80

Česká republika

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Vídeň
Rakousko
Tel: + 43 1 6047690

Magyarország

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Bécs
Ausztria
Tel: + 43 1 6047690

Danmark

Serono Nordic
Århusgade 88, 7
DK-2100 København Ø
Tlf: +45-35 25 35 50

Malta

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

Deutschland

Serono GmbH
Freisinger Straße 5
D-85716 Unterschleißheim
Tel: +49-89-321 56 0

Nederland

Serono Benelux BV
Alexanderstraat 3-5
NL-2514 JL Den Haag
Tel: +31-70-30 25 700

Eesti

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Viin
Austria
Tel: + 43 1 6047690

Norge

Serono Nordic
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47-67-90 35 90

Ελλάδα

Serono Hellas A.E.
Κονίτσης 3-5
GR-151 25 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-809 91 00

Österreich

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel: + 43 1 6047690

España

Serono España S.A.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wiedeň
Austria
Tel: + 43 1 6047690

France

Serono France S.A.
738, rue Yves Kermen
F-92658 Boulogne Cedex
Tél: +33-1-47 61 13 13

Ireland

Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW 14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-208-818-7200

Ísland

Gróco ehf.
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: +354-568-8533

Italia

Industria Farmaceutica 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

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Vīne
Austrija
Tel: + 43 1 6047690

Lietuva

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Viena
Austrija
Tel: + 43 1 6047690

Portugal

Serono Portugal Lda
Rua Tierno Galvan, n° 16B, Piso 16
Escritório 1 – Amoreiras, Torre 3
P-1070-274 Lisboa
Tel: +351-21-388 49 50

Slovenija

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Dunaj
Avstrija
Tel: + 43 1 6047690

Slovenská republika

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Viedeň
Rakúsko
Tel: + 43 1 6047690

Suomi/Finland

Serono Nordic
Rajatorpantie 41B
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tel: +358-9-85 20 20 20

Sverige

Serono Nordic AB
Box 1803
S-171 21 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW 14 8NX - UK
Tel: +44-208-818-7200

Data zatwierdzenia ulotki: