ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Raptiva 100 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält eine entnehmbare Menge von 125 mg Efalizumab.
Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ergibt eine Lösung, die 100 mg Efalizumab pro ml enthält.

Efalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Efalizumab ist ein IgG1 kappa Immunglobulin. Es enthält humane Sequenzen in den konstanten Regionen und murine Sequenzen in den komplementaritätsbestimmenden Regionen der leichten und schweren Ketten.

Sonstige Bestandteile: 2,5 mg Polysorbat 20, 3,55 mg Histidin, 5,70 mg Histidinhydrochlorid-Monohydrat, 102.7 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist eine weiße bis gebrochen weiße, feste Substanz.
Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von 5,9 – 6,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA (siehe Abschnitt 5.1 - Klinische Wirksamkeit) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Raptiva sollte durch einen Facharzt für Dermatologie initiiert werden.

Einer initialen Einzeldosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht folgen wöchentliche Injektionen von 1,0 mg/kg Körpergewicht (eine maximale Einzeldosis von 200 mg Efalizumab sollte dabei nicht überschritten werden). Das zu injizierende Volumen ist folgendermaßen zu berechnen:

Dosis	Injektionsvolumen pro 10 kg Körpergewicht
Initiale Einzeldosis: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Folgedosierungen: 1 mg/kg	0,1 ml

Die Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Die Behandlung sollte nur bei den Patienten fortgeführt werden, die auf die Behandlung angesprochen haben (gute oder verbesserte PGA-Einstufung). Hinweise zum Absetzen der Therapie siehe Abschnitt 4.4.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)
Raptiva wird für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Verwendung bei älteren Menschen (≥65 Jahre)
Für ältere Patienten gilt dieselbe Dosierung und dasselbe Verabreichungsschema wie für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Es wurden bisher keine Studien mit Patienten durchgeführt, bei denen eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung vorlag. Raptiva ist bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht einzusetzen.

Art der Anwendung
Raptiva ist zur subkutanen Injektion bestimmt. Die Injektionsstelle muss regelmäßig gewechselt werden. Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Nach entsprechender Schulung bezüglich Rekonstitution der Injektionslösung und Injektionstechnik können sich die Patienten Raptiva selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angebracht hält.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Efalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile.
Patienten mit malignen Erkrankungen in der Anamnese.
Patienten mit aktiver Tuberkulose und anderen schweren Infektionen.
Patienten mit speziellen Formen der Psoriasis wie Psoriasis guttata, erythrodermatica oder pustulosa als einzige oder vorherrschende Form der Psoriasis.
Patienten mit Immunschwächen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf das Immunsystem

a) Infektionen
Raptiva ist ein selektives Immunsuppressivum, das die Wirkungsweise der T-Lymphozyten verändert und die Immunabwehr beeinflussen kann. Es kann das Risiko oder den Schweregrad von Infektionen, z.B. von tuberkulöser Pneumonie, erhöhen und latente chronische Infektionen reaktivieren, z.B. JC-Virusinfektionen.
Patienten, die während der Behandlung mit Raptiva an einer Infektion erkranken, sollten überwacht werden und je nach Schweregrad der Infektion sollte Raptiva abgesetzt werden. Bei Patienten mit klinisch signifikanten rezidivierenden Infektionen in der Anamnese sollte Raptiva mit Vorsicht verwendet werden.

Die Anwendung von Raptiva ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) zu entwickeln. Während einer Anwendungsbeobachtung wurde bei einem Psoriasis-Patienten, der Raptiva erhielt, über eine JC-Virusinfektion berichtet, die zu einer PML führte (siehe Abschnitt 4.8).
Die Patienten müssen in regelmäßigen Abständen auf neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder Zeichen (wie eingeschränkte Wahrnehmung, Sehstörungen, Hemiparese, veränderte seelische Befindlichkeit oder Verhaltensänderungen) untersucht werden, die auf PML hinweisen könnten. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die weitere Behandlung ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen worden ist. Der behandelnde Arzt sollte den Patienten daraufhin untersuchen, ob die Symptome auf eine neurologische Fehlfunktion hinweisen und, wenn dies der Fall ist, ob diese Symptome möglicherweise auf eine PML hindeuten. Besteht irgendein Zweifel, ist eine weitere Untersuchung, einschließlich Magnetresonanztomographie (MRT), vorzugsweise mit Kontrastmittel, Untersuchung des Liquor cerebrospinalis auf JC-Virus-DNS und eine wiederholte neurologische Beurteilung in Betracht zu ziehen. Die Patienten sollten auch dazu angehalten werden, ihre Partner oder Pfleger über ihre Behandlung zu informieren, da diese möglicherweise Symptome bemerken,

Arzneimittel nicht länger zugelassen

deren sich der Patient nicht bewusst ist. Wenn ein Patient PML entwickelt, muss Raptiva dauerhaft abgesetzt werden.

b) Impfungen
Es liegen bisher nur wenige Daten in Bezug auf die Auswirkungen von Impfungen bei Patienten vor. Während der Behandlung mit Raptiva können Erstimpfungen niedrigere Antikörpertiter induzieren als bei nicht behandelten Probanden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch nicht geklärt. Den Patienten dürfen während einer Raptiva-Behandlung keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe appliziert werden. Die Raptiva-Behandlung sollte 8 Wochen vor einer Impfung ausgesetzt werden und kann 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

c) Maligne Tumoren und lymphoproliferative Erkrankungen
Es ist noch nicht bekannt, ob Raptiva bei Psoriasis-Patienten das Risiko der Entwicklung lymphoproliferativer oder anderer maligner Erkrankungen erhöhen kann. Raptiva muss abgesetzt werden, wenn der Patient während der Behandlung einen bösartigen Tumor entwickelt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).
Raptiva wurde nicht in Kombination mit immunsuppressiven systemischen antipsoriatischen Arzneimitteln untersucht. Deshalb wird eine Kombinationstherapie mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Immunvermittelte hämolytische Anämie
Im Rahmen der Überwachung von Nebenwirkungen nach der Zulassung wurden Einzelfälle von schwerer hämolytischer Anämie während der Behandlung mit Raptiva berichtet. In solchen Fällen muss Raptiva abgesetzt werden.

Thrombozytopenie
Während der Behandlung mit Raptiva kann eine Thrombozytopenie auftreten, die mit klinischen Anzeichen wie Ekchymosen, spontaner Hämatombildung oder mukokutanen Blutungen einhergehen kann. Wenn solche Symptome auftreten, muss Efalizumab sofort abgesetzt werden, eine Thrombozytenbestimmung durchgeführt werden und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).
Es wird empfohlen, zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Raptiva eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchzuführen. Zu Beginn der Behandlung ist es empfehlenswert, Thrombozytenbestimmungen häufiger (z.B. monatlich) durchzuführen. Im weiteren Behandlungsverlauf können Thrombozytenbestimmungen in größeren Abständen durchgeführt werden (z.B. alle 3 Monate).

Entzündliche Polyradikuloneuropathie
Im Rahmen der Risikoüberwachung nach Zulassung wurden Fälle entzündlicher Polyradikuloneuropathie bei mit Raptiva behandelten Patienten festgestellt (s. Abschnitt 4.8). Nach Absetzen von Raptiva erholten sich die Patienten wieder, daher sollte die Anwendung von Raptiva abgebrochen werden, wenn eine entzündliche Polyradikuloneuropathie diagnostiziert wird.

Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen
Wie jedes andere rekombinante Arzneimittel ist Raptiva potenziell immunogen. Folglich ist Raptiva im Falle einer schweren Überempfindlichkeits- oder allergischen Reaktion sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Arthritis
Während der Behandlung mit Raptiva, sowie auch nach deren Beendigung, wurden Fälle von Arthritis beobachtet. Es wird empfohlen, Raptiva abzusetzen, wenn während der Behandlung eine Arthritis auftritt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Psoriasis
Während der Behandlung mit Raptiva wurden Exazerbationen von Psoriasis beobachtet, einschließlich pustulöser, erythrodermatischer und Guttata-Formen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen wird empfohlen, die Behandlung mit Raptiva abzusetzen.
Ein Absetzen von Raptiva kann zu einem Wiederauftreten oder einer Exazerbation der Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ sowie zu Erythrodermie und pustulöser Psoriasis führen, besonders bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen. Eine stufenweise Reduktion der Dosis oder ihrer Häufigkeit erscheint nicht vorteilhaft.

Absetzen von Raptiva
Patienten, die Raptiva absetzen, müssen eng überwacht werden. Bei Wiederauftreten oder Exazerbation der Krankheit, sowie bei Patienten, die Raptiva absetzen, da sie nicht auf die Therapie ansprechen, sollte der behandelnde Arzt eine andere geeignete Psoriasisbehandlung einleiten.
Wenn eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Raptiva indiziert ist, gelten die gleichen Empfehlungen wie sie unter "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung" beschrieben sind. Eine Wiederaufnahme der Behandlung kann mit geringerem oder unzureichendem Ansprechen auf Raptiva verbunden sein, verglichen mit früheren Behandlungszeiträumen. Die Behandlung sollte nur bei den Patienten fortgesetzt werden, die ausreichend auf die Behandlung ansprechen.

Besondere Patientenpopulationen
Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten beobachtet. Da im Allgemeinen ältere Menschen eine höhere Infektionsinzidenz aufweisen, ist bei ihrer Behandlung Vorsicht geboten.
Raptiva wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und muss deshalb bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.8 zu Auswirkungen auf die Leberfunktion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Raptiva wurden bisher keine gezielten Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Es liegen bisher nur wenige Daten in Bezug auf die Auswirkungen von Impfungen bei Patienten vor, die Raptiva erhielten.

In einer Studie wurden bei 66 Patienten mit mittelschwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ die Immunreaktionen während und nach der Raptiva-Behandlung untersucht. Nach einer Auffrischimpfung mit Tetanus Toxoid (Recall-Antigen) blieb die Fähigkeit eine Immunreaktion gegen das Tetanus Toxoid aufzubauen bei den Patienten, die mit Raptiva behandelt wurden, erhalten. Nach 35 Tagen Behandlung mit Raptiva war der Anteil an mit Efalizumab behandelten Patienten, die im Test eine positive Hautreaktion auf Candida entwickelten, im Vergleich zur Placebogruppe signifikant geringer. Die Antikörperreaktion auf ein experimentelles Neo-Antigen (∅X174) war während der Behandlung mit Raptiva reduziert. Sechs Wochen nach Absetzen der Raptiva-Behandlung begann sie sich wieder zu normalisieren und zeigte keine Toleranzinduktion. Bei der Verabreichung eines Pneumokokkenimpfstoffs 6 Wochen nach Absetzen von Raptiva wurden normale Ergebnisse erzielt. Während der Behandlung mit Raptiva können Erstimpfungen niedrigere Antikörpertiter induzieren als bei nicht behandelten Probanden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch nicht geklärt. Den Patienten dürfen während einer Raptiva-Behandlung keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe appliziert werden. (Siehe Abschnitt 4.4).

Unter Zugrundelegung des Wirkmechanismus von Efalizumab könnte seine Wirkung auf das Immunsystem durch systemische Immunsuppressiva, die üblicherweise zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden, potenziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Raptiva wurde in Verbindung mit topischen Kortikosteroiden bei Psoriasis-Patienten eingesetzt, ohne dass unerwünschte Wirkungen auftraten und ohne erkennbaren signifikanten Nutzen der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Efalizumab.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es ist bekannt, dass Immunglobuline die Placentaschranke passieren können. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Efalizumab bei Schwangeren vor. Tierversuche weisen auf eine Beeinträchtigung der Immunfunktion der Nachkommen hin (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangere Frauen sollten daher nicht mit Raptiva behandelt werden.
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine adäquate Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit
Es ist nicht untersucht, ob Raptiva in die Muttermilch übertritt. Dieses ist jedoch von Immunglobulinen zu erwarten. Darüber hinaus wurde bei Mäusen für ein Antikörper-Analogon von Efalizumab nachgewiesen, dass es in die Milch übergeht. Frauen sollten daher während der Behandlung mit Raptiva nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Efalizumab sind jedoch keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit des Patienten oder auf seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Raptiva-Behandlung waren dosisabhängige leichte bis mäßig schwere akute grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Muskelschmerzen. In großen placebo-kontrollierten Studien wurden diese Reaktionen bei 41% der über 12 Wochen mit Raptiva behandelten bzw. bei 24% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Im Laufe der Behandlung nahm die Häufigkeit dieser Symptome ab. Nach der dritten und den folgenden wöchentlichen Injektionen traten sie mit vergleichbarer Häufigkeit in der Verum- und Placebo-Gruppe auf.
Antikörper gegen Efalizumab wurden nur bei 6% der Patienten gefunden. Bei dieser geringen Anzahl von Patienten wurden keine Besonderheiten bezüglich Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse oder klinischer Wirksamkeit beobachtet.

Folgende Liste gibt die unerwünschten Ereignisse für die Gesamtpopulation der in klinischen Studien mit Raptiva behandelten Patienten nach Häufigkeit ihres Auftretens und gemäß der MedDRA Organklassifikation wieder. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorgan-klassen	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Aseptische Meningitis* Schwerwiegende Infektionen* JC-Virusinfektion, die zu einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalo-pathie führt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytose und Lympho-zytose		Thrombozyto-penie			Immun-vermittelte hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems		Überemp-findlich-keits-reaktionen				
Erkrankungen des Nervensystems			Fazialislähmung (Bell-Lähmung)			Entzündliche Poly-radikuloneuropa-thie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum						Interstitielle Pneumonie*
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes		Psoriasis	Urtikaria			Erythema multiforme*
Skelettmuskula-tur-, Bindege-webs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Arthritis / Psoriasis Arthritis (Exazerba-tion/ Schub)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Grippeähn-liche Symp-tome, ein-schließlich Fieber, Kopfschmer-zen, Schüt-telfrost, Übelkeit und Muskel-schmerzen	Rücken-schmerzen, Asthenie	Reaktionen an der Injektions-stelle			
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphata-se, Anstieg von ALAT				

* Nebenwirkungen, die im Rahmen der Überwachung von Nebenwirkungen nach der Zulassung festgestellt wurden

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Das Sicherheitsprofil der unter Abschnitt 4.1 definierten Zielpopulation ist ähnlich dem weiter oben gezeigten Sicherheitsprofil der während der klinischen Entwicklung mit Raptiva behandelten Gesamtpopulation.

Weitere Informationen

Langzeittherapie:
Die Auswertung nach Langzeitanwendung bei einer Gruppe von 339 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die Raptiva in einer Dosierung von 1 mg/kg/Woche erhielten, davon 166 Patienten, die mehr als 2 und bis zu 3 Jahre in Behandlung waren, ergab keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten für das Auftreten von Nebenwirkungen verglichen mit der 12-wöchigen Raptiva-Behandlung.

Leukozytose und Lymphozytose:
In großen placebo-kontrollierten klinischen Studien und in Langzeitstudien entwickelten 40 bis 50% der Patienten während der Behandlung mit Raptiva eine anhaltende asymptomatische Lymphozytose. Alle Werte lagen zwischen dem 2,5- bis 3,5-fachen des oberen Grenzwertes. Die Lymphozytenzahl ging nach Absetzen der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Eine leicht erhöhte Anzahl der absoluten Neutrophilen und der Eosinophilen wurde nur bei einer kleineren Patientengruppe beobachtet.

Thrombozytopenie:
Bei Zulassung ergab die Auswertung zusammengefasster Sicherheitsdaten von 3291 Patienten, die mit Raptiva behandelt wurden, neun Fälle (0,3%) einer Thrombozytopenie mit weniger als 52.000 Zellen pro µl. Vier dieser Patienten zeigten klinische Symptome einer Thrombozytopenie. Basierend auf vorhandene Thrombozytenbestimmungen begann die Verringerung der Thrombozytenzahl bei 5 Patienten 8 bis 12 Wochen nach der ersten Gabe von Raptiva. Bei den anderen Patienten trat das Absinken der Thrombozytenzahl später ein. Bei einem Patienten trat die Thrombozytopenie 3 Wochen nach Absetzen der Behandlung auf. Unter Langzeittherapie bis zu drei Jahren wurde ein geringer und schrittweiser Rückgang der Thrombozytenzahl innerhalb des Normbereichs beobachtet. Im selben Kollektiv wurden zwei Fälle von schwerer Thrombozytopenie (0,6 %) beobachtet, die sich rasch entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

Psoriasis:
In placebo-kontrollierten klinischen Studien betrug in den ersten 12 Wochen der Anteil an Psoriasis-bezogenen unerwünschten Ereignissen bei den mit Raptiva behandelten Patienten 3,2% und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,4%. Die Auswertung zusammengefasster Sicherheitsdaten von 3291 Patienten ergab, dass 39 Patienten eine Erythrodermie oder pustulöse Psoriasis (1,2%) entwickelten. Siebzehn dieser Ereignisse traten erst nach Absetzen von Raptiva auf, während 22 im Lauf der Behandlung auftraten. Bei den Fällen, die während der Behandlung auftraten, waren die meisten dieser Fälle (16/22) bei Patienten zu beobachten, die nicht auf die Therapie mit Raptiva ansprachen. Die Fälle, die nach Beendigung der Behandlung auftraten, wurden sowohl bei Patienten, die auf die Behandlung mit Raptiva angesprochen hatten, als auch bei solchen, die nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, beobachtet.

Arthritis / Psoriasis Arthritis:
In placebo-kontrollierten klinischen Studien wurden in den ersten 12 Wochen bei jeweils 1,8% der mit Raptiva und Placebo behandelten Patienten eine Arthritis und Exazerbationen oder Schübe einer Arthritis beobachtet. In diesen Studien war das Auftreten anderer Arthritis-bezogener unerwünschter Ereignisse in der Raptiva- und Placebo-Gruppe vergleichbar.

Grippeähnliche Symptome:
In großen placebo-kontrollierten klinischen Studien berichteten 20% mehr Verum- als Placebo-behandelte Patienten über grippeähnliche Symptome, darunter Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit und Muskelschmerzen. Am häufigsten berichteten Patienten nach der ersten Injektion über grippeähnliche Symptome. Bei der zweiten Injektion verringerte sich die Häufigkeit der Symptome um mehr als 50% und bei weiteren Injektionen weiter auf einen der Placebo-Gruppe vergleichbaren

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wert. Unter den grippeähnlichen Symptomen waren Kopfschmerzen vorherrschend. Keines der Ereignisse war schwerwiegend und weniger als 5% wurden als schwergradig eingestuft. Insgesamt brachen weniger als 1% der Patienten die Behandlung wegen akuter grippeähnlicher Symptome ab.

Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen:
In großen placebo-kontrollierten klinischen Studien war der Prozentsatz unerwünschter Ereignisse, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen, wie Urtikaria, Hautausschlag und allergische Reaktionen in der Raptiva-Gruppe leicht höher (8%) als in der Placebo-Gruppe (7%) (siehe Abschnitt 4.4). Unter Langzeittherapie traten Nebenwirkungen, die auf eine Überempfindlichkeit zurückzuführen waren, nicht häufiger auf.

Erhöhung der alkalischen Phosphatase:
In großen placebo-kontrollierten klinischen Studien entwickelten etwa 4,5% der Patienten während der Behandlung mit Raptiva einen anhaltenden Anstieg der alkalischen Phosphatase im Vergleich zu 1% der Patienten in der Placebo-Gruppe. Alle Werte lagen zwischen dem 1,5- bis 3-fachen des oberen Grenzwertes und gingen nach Absetzen der Behandlung auf die Ausgangswerte zurück.

Erhöhung der Lebertransaminasen (ALAT):
Etwa 5,7% der Patienten entwickelten unter Raptiva-Behandlung erhöhte ALAT-Werte im Vergleich zu 3,5% in der Placebo-Gruppe. Der Verlauf war in allen Fällen asymptomatisch und die ALAT-Werte über dem 2,5-fachen des oberen Grenzwertes waren in der Raptiva-Gruppe nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe. Nach Absetzen der Behandlung gingen alle Werte auf das Ausgangsniveau zurück.

Infektionen:
Andere Behandlungen, welche die T-Lymphozytenfunktion beeinflussen, werden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung schwerer Infektionen in Zusammenhang gebracht. In placebo-kontrollierten klinischen Studien lagen die Infektionsraten bei den mit Raptiva behandelten Patienten bei ungefähr 27,3% gegenüber 24,0% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei der Zielpopulation der Studie IMP24011 lag die Infektionsrate bei den mit Raptiva behandelten Patienten bei ungefähr 25,7% gegenüber 22,3% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Was schwere Infektionen anbetrifft, so lag die Gesamthäufigkeit sowohl in Studien mit als auch ohne Kontrollgruppe mit einer Dauer bis zu 12 Wochen bei 2,8 pro 100 Patientenjahren bei Raptiva-behandelten Patienten im Vergleich zu 1,4 pro 100 Patientenjahren bei Placebo-behandelten Patienten. Die häufigsten schweren Infektionen waren Pneumonie, Zellulitis, nicht weiter spezifizierte Infektionen und Sepsis. Unter Langzeittherapie lag die Infektionsrate bei 1,8 pro 100 Patientenjahren (siehe Abschnitt 4.4).
Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung wurde bei einem Psoriasis-Patienten, der Raptiva erhielt, über eine JC-Virusinfektion berichtet, die zu einer PML führte (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen nach Organklassen

Tumorerkrankungen (gutartige und bösartige):
Behandlungen, die die Aktivität des Immunsystems beeinflussen, werden mit einer höheren Malignitätsrate in Zusammenhang gebracht. In placebo-kontrollierten klinischen Studien war das Auftreten maligner Tumoren (in der Mehrzahl nicht-melanotische Hautkrebsarten) bei Raptiva- und Placebo-behandelten Patienten vergleichbar. Zudem war die Häufigkeit von spezifischen Tumoren bei Raptiva-behandelten Patienten vergleichbar mit der Häufigkeit in Psoriasis-Kontrollpopulationen.

Im zeitlichen Verlauf gab es keinen Anhaltspunkt für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Auftretens eines speziellen malignen Tumors mit Ausnahme von nicht-melanotischen Hautkrebsarten (0,3 gegenüber 0,9 pro 100 Patientenjahren sowohl bei Kurz- als auch bei Langzeittherapie) (siehe Abschnitt 4.4).

Entzündliche Polyradikuloneuropathie:
Im Rahmen der Risikoüberwachung nach Zulassung wurden Einzelfälle festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie, in der Patienten höhere Dosen Efalizumab erhielten (bis zu 10 mg/kg i.v.), zeigte ein Studienteilnehmer, dem 3 mg/kg i.v. verabreicht wurden, am Tag der Anwendung der Studienmedikation Hypertonie, Schüttelfrost und Fieber, was eine stationäre Aufnahme erforderlich machte. Ein anderer Studienteilnehmer, dem eine Dosis von 10 mg/kg i.v. appliziert wurde, litt nach der Verabreichung von Efalizumab an schwerem Erbrechen, was ebenfalls eine stationäre Aufnahme erforderte. Beide Symptomatiken verschwanden ohne jegliche Folgen. Dosierungen bis zu 4 mg/kg/Woche wurden subkutan über 10 Wochen verabreicht ohne dass toxische Effekte auftraten.

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen Raptiva und keine spezielle Behandlung im Falle einer Überdosis von Raptiva, außer dem Absetzen der Therapie und der medizinischen Überwachung des Patienten. Im Fall einer Überdosis wird empfohlen, dass der Patient engmaschig medizinisch überwacht und unverzüglich adäquat symptomatisch behandelt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA21

Wirkmechanismus
Efalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der speziell an die CD11a-Untereinheit des LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) bindet, einem Protein, das sich auf der Oberfläche von Leukozyten befindet.

Durch diesen Mechanismus verhindert Efalizumab die Bindung von LFA-1 an ICAM-1. Dies wiederum hemmt die Bindung von T-Lymphozyten an andere Zelltypen. LFA-1 befindet sich auf aktivierten T-Lymphozyten; ICAM-1 ist hochreguliert auf den Zellen des Gefäßendothels und den Keratozyten in den Psoriasisplaques. Indem Efalizumab die Bindung LFA-1/ICAM inhibiert, schwächt es vermutlich durch die Hemmung mehrerer Schritte in der immunologischen Kaskade Psoriasissymptome ab.

Pharmakodynamische Eigenschaften
In Studien kamen Startdosen von 0,7 mg/kg, gefolgt von 11 wöchentlichen Dosen von 1,0 mg/kg zur Anwendung. Hier reduzierte Efalizumab die CD11a-Expression auf zirkulierenden T-Lymphozyten maximal auf circa 15–30% der vor Verabreichung bestehenden Ausgangswerte und führt zu einer Sättigung der freien CD11a Bindungsstellen auf <5% des Ausgangsstatus. Die volle Wirkung zeigte sich 24 bis 48 Stunden nach der ersten Dosis und blieb während der wöchentlichen Verabreichungen erhalten. Innerhalb von 5 bis 8 Wochen nach der zwölften und letzten Dosis Efalizumab (1,0 mg/kg/Woche) kehrten die CD11a-Spiegel mit einer Schwankungsbreite von ±25% wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Ein weiterer pharmakodynamischer Marker, in Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Efalizumab, war die steigende absolute Anzahl zirkulierender Leukozyten, die während der Efalizumab-Behandlung beobachtet wurde. Erhöhte absolute Werte traten innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis auf, blieben während der wöchentlichen Verabreichungen erhöht und gingen nach Behandlungsende auf die Ausgangswerte zurück. Der größte Anstieg trat bei der absoluten Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten auf. In klinischen Studien hatten sich die Mittelwerte der Lymphozytenzahlen bei Patienten, die 1,0 mg/kg/Woche Raptiva erhielten, im Vergleich zum Ausgangswert annähernd verdoppelt. Der Anstieg betraf CD4 T-Lymphozyten, CD8 T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und natürliche Killerzellen (NK). Die Anzahl natürlicher Killerzellen und CD4-Zellen stieg jedoch im Verhältnis zu anderen Zellarten weniger an. Bei einer Dosis von 1,0 mg/kg/Woche subkutan verabreichtem Efalizumab, kehrten die Lymphozytenspiegel 8 Wochen nach der letzten Dosis mit einer Schwankungsbreite von 10% auf die Ausgangswerte zurück.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von Raptiva gegenüber anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ wurde nicht in direkten Vergleichsstudien von Raptiva mit anderen systemischen Therapien untersucht. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse von Raptiva gegenüber Placebo bei einer Therapiedauer von 12 Wochen an unterschiedlichen Patientenkollektiven zeigen hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Rapitiva bei 22 bis 39 % der Patienten einen PASI 75 (siehe Tabelle 2). Basierend auf Daten aus klinischen Studien (siehe Tabelle 1) und basierend auf Langzeiterfahrungen, wird Raptiva für die Anwendung bei Patienten empfohlen, wie sie unter Abschnitt 4.1. beschrieben sind.

Fehlendes Ansprechen auf vorherige systemische Therapien ist wie folgt definiert: Unzureichende Reaktion auf die systemische Therapie (PASI < 50 oder PGA-Einstufung schlechter als "gut") oder Verschlechterung der Krankheit während der Behandlung. Beides gilt bei Patienten, die in angemessener Dosierung über einen ausreichend langen Zeitraum hinweg behandelt wurden, um eine Reaktion auf alle drei systemischen Standardtherapien (soweit verfügbar) beurteilen zu können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raptiva bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ wurde in der empfohlenen Dosierung in fünf randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen (n=1742). Es liegen bisher keine Daten aus Vergleichsstudien von Raptiva gegen andere systemische Psoriasis-Therapien vor. In der größten Studie IMP24011 (n=793) waren Patienten (n=526) eingeschlossen, die gemäß ihrer Anamnese durch zwei oder mehr systemische Psoriasis-Therapien nicht ausreichend behandelt waren, bei denen eine Kontraindikation gegen diese bestand, oder die diese nicht vertragen haben. Als primärer Endpunkt aller Studien war der Anteil an Patienten mit einer ≥75%igen Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75) im Verhältnis zum Ausgangswert eine Woche nach einer 12-wöchigen Behandlung definiert. Sekundäre Endpunkte waren wie folgt definiert: Anteil an Patienten, bei denen der Schweregrad der Läsion in einer standardisierten Bewertungsskala (Overall Lesion Severity, OLS) durch den Arzt als „gering“ oder „nicht vorhanden“ eingestuft wurde, Anteil an Patienten mit einer ≥50%igen Verbesserung des PASI-Index (PASI 50) in Relation zum Ausgangsstatus nach 12-wöchiger Behandlung, zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderung des PASI-Mittelwertes im Vergleich zum Ausgangsstatus, Verbesserung der Lebensqualität im Dermatology Life Quality Index (DLQI), Verbesserung im Psoriasis Symptom Assessment (PSA), Veränderung des Physician’s Global Assessment (PGA), Veränderung der Infiltration im PASI und Veränderung der betroffenen Körperoberfläche.

In allen fünf Studien zeigten die in der Raptiva-Gruppe randomisierten Patienten beim primären Endpunkt statistisch signifikant bessere Ergebnisse, als die Patienten in der Placebo-Gruppe. Die gleichen Ergebnisse wurden bei Patienten bestätigt, für die andere systemische Therapien ungeeignet waren (siehe nachstehende Tabelle 1).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 1 Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer ≥75% Verbesserung des PASI nach 12 Wochen Behandlung (PASI 75)			
		Efalizumab [a]	
Patientenpopulation Studie IMP24011	Placebo	1,0 mg/kg/Woche	Behandlungseffekt [95% CI]
alle Patienten	4% (n=264)	31% (n=529) [b]	27% [22%, 32%]
Patienten, die durch zwei oder mehr systemische Psoriasis-Therapien nicht ausreichend behandelt waren, bei denen eine Kontraindikation gegen diese bestand, oder die diese nicht vertragen haben. *	3% (n=184)	30% (n=342) [b]	27% [21%, 32%]
[a] p-Werte verglichen Efalizumab mit Placebo unter Anwendung logistischer Regression mit Ausgangs-PASI, vorherige Psoriasis-Behandlung und geographische Herkunft als Kovariablen. [b] p<0,001. * gemäß Anamnese der Psoriasisbehandlungen			

In allen fünf Studien zeigten die in der Raptiva-Gruppe randomisierten Patienten sowohl beim primären Endpunkt (PASI 75) (siehe nachfolgende Tabelle 2) als auch bei allen sekundären Endpunkten für die Wirksamkeit statistisch signifikant bessere Ergebnisse, als die Patienten in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 2 Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer ≥75% Verbesserung des PASI nach 12 Wochen Behandlung (PASI 75)			
		Efalizumab [a]	
Studie	Placebo	1,0 mg/kg/Woche	Behandlungseffekt [95% CI]
ACD2390g *	4% (n=187)	27% (n=369) [b]	22% [16%, 29%]
ACD2058g	2% (n=170)	39% (n=162) [b]	37% [27%, 46%]
ACD2059g *	5% (n=122)	22% (n=232) [b]	17% [9%, 27%]
ACD2600g *	3% (n=236)	24% (n=450) [b]	21% [15%, 27%]
IMP24011 *	4% (n=264)	31% (n=529) [b]	27% [22%, 32%]
[a] IMP24011: p-Werte verglichen Efalizumab mit Placebo unter Anwendung logistischer Regression mit Ausgangs-PASI, vorherige Psoriasis-Behandlung und geographische Herkunft als Kovariablen. Weitere Studien: p-Werte verglichen jede Efalizumab-Gruppe mit Placebo unter Verwendung des Fisher Exact Tests innerhalb jeder Studie. [b] p<0,001. * Das in dieser Studie verwendete Efalizumab wurde von Genentech hergestellt.			

In den Studien ACD2058g und IMP24011wurde die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (definiert als ≥50%igen Rückgang des erreichten Effektes) bei Patienten untersucht, die nach 12 Wochen Behandlung als Responder (≥75%ige Verbesserung im PASI) eingestuft waren. Die mittlere Zeitspanne bis zum Wiederauftreten lag in einem Bereich von 58 bis 74 Tagen nach der letzten Raptiva-Gabe im Rahmen der initialen Behandlung. In Studie IMP24011 erreichte ungefähr die Hälfte der Patienten (46,8 %), die teilweise auf die Behandlung angesprochen hatten (50% bis 74 % Verbesserung des PASI, entsprechend PGA-Einstufung „gut“) nach 12 Wochen Behandlung mit Raptiva in Woche 24 einen PASI von 75.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langzeittherapie:
Daten zur Langzeittherapie (mehr als 12 Wochen) liegen von 4311 Patienten vor, die in offenen, unkontrollierten Studien behandelt worden sind. Mehr als 600 Patienten sind mehr als ein Jahr behandelt worden, davon 166 Patienten mehr als 2 und bis zu 3 Jahre lang. Mehr als die Hälfte der Patienten, die mehr als ein Jahr lang therapiert wurden, waren einem PASI 75 zuzuordnen (unter der Voraussetzung, dass alle Studienabbrecher als Non-Responders betrachtet wurden).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:
Nach subkutaner Verabreichung von Efalizumab werden die höchsten Plasmakonzentrationen nach 1-2 Tagen erreicht. Der Vergleich mit intravenösen Daten zeigt eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von ca. 50% bei der empfohlenen Dosierung von subkutan 1,0 mg/kg/Woche.

Verteilung:
Der Steady-State wurde in Woche 4 erreicht. Bei einer Dosierung von 1 mg/kg/Woche (mit einer Anfangsdosierung von 0,7 mg/kg in der ersten Woche), betrugen die niedrigsten Plasmawerte von Efalizumab im Mittel 11,1±7,9 µg/ml. Messungen des Verteilungsvolumens des zentralen Kompartiments nach intravenöser Einzeldosis ergaben 110 ml/kg bei einer Dosis von 0,03 mg/kg und 58 ml/kg bei einer Dosis von 10 mg/kg.

Biotransformation:
Die Metabolisierung von Efalizumab erfolgt durch Internalisierung, gefolgt von einem intrazellulären Abbau als Folge einer Bindung am Zelloberflächenrezeptor CD11a, oder durch Endozytose. Die erwarteten Metabolite sind kleine Peptide und einzelne Aminosäuren, die durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden. Cytochrom P450-Enzyme sowie Konjugationsreaktionen spielen beim Metabolismus von Efalizumab keine Rolle.

Elimination:
Die Clearance von Efalizumab erfolgt durch nichtlineare Elimination aufgrund eines Sättigungseffekts (dosisabhängig). Die mittlere Clearance im Steady-State beträgt 24 ml/kg/Tag (Spanne: 5-76 ml/kg/Tag) bei subkutaner Verabreichung von 1 mg/kg/Woche.
Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5,5-10,5 Tage bei subkutaner Verabreichung von 1 mg/kg/Woche. T_{end} im Steady-State beträgt 25 Tage (Spanne: 13-35 Tage). Das Gewicht ist die bedeutendste Kovariable, die die Clearance von Efalizumab beeinflusst.

Nichtlinearität:
Efalizumab zeigt eine dosisabhängige nichtlineare Pharmakokinetik, die sich durch seine spezifische Bindung mit Sättigung der Zelloberflächenrezeptoren CD11a erklären lässt. Die rezeptorvermittelte Clearance von Efalizumab zeigte Sättigungseffekte bei Plasmakonzentrationen von Efalizumab über 1 µg/ml.

Bei pharmakokinetischen Populationsanalysen zeigte sich, dass das Gewicht die Clearance von Efalizumab beeinflusst. Kovariable wie der anfängliche PASI, die anfängliche Lymphozytenzahl und das Alter hatten einen geringen, das Geschlecht und die ethnische Abstammung hatten keinen Einfluss auf die Clearance. Die Pharmakokinetik von Efalizumab bei Kindern wurde nicht untersucht. Die Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Efalizumab wurden nicht untersucht.
Nur bei ungefähr 6% der ausgewerteten Patienten wurden Antikörper gegen Efalizumab nachgewiesen. Bei dieser geringen Patientenzahl wurden keine Unterschiede pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Parameter beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Efalizumab zeigt keine Kreuzreaktion mit CD11a anderer Spezies als mit menschlichem CD11a oder mit dem von Schimpansen. Daher sind Daten zur Sicherheit des Arzneimittels aus konventionellen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

präklinischen Studien limitiert und lassen keine umfassende Beurteilung zu. Hemmende Effekte wurden bei der humoralen und T-Lymphozyten-abhängigen Immunantwort beobachtet. Bei Mäusejungen, die mit einem Antikörper-Analogon von Efalizumab behandelt wurden, wurde bis mindestens zum Alter von 11 Wochen eine Verringerung der T-Lymphozyten-abhängigen Immunität beobachtet. Erst ab einem Alter von 25 Wochen war diese Verringerung nicht mehr signifikant. Beobachtungen aus präklinischen Studien konnten zur Pharmakologie von Efalizumab in Beziehung gesetzt werden.
Nach einer 6-monatigen Behandlung mit einem Antikörper-Analogon von Efalizumab bei einer 6 Monate dauernden Studie mit p53 +/+ Wildtyp-Mäusen wurden keine Lymphome festgestellt.
Es wurden keine teratogenen Wirkungen bei Mäusen während der Organogenese festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Polysorbat 20
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Sucrose

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach der Rekonstitution wird die sofortige Anwendung empfohlen (siehe auch Abschnitt 6.4).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort nach erstmaligem Öffnen und Rekonstitution angewendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten der gebrauchsfertigen Injektionslösung und für die Bedingungen vor der Verwendung beim Anwender. Die Aufbewahrungszeit soll 24 Stunden bei 2°C - 8°C nicht überschreiten, es sei denn die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Die physikalisch-chemische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei einer Temperatur von 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver:
Durchstechflasche aus farblosem Typ I Glas mit einem Butylgummistopfen und mit einem gebördelten Aluminium-Verschluss unter einer abnehmbaren Plastikkappe verschlossen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Lösungsmittel:
Fertigspritze aus Typ I Glas.

Raptiva gibt es in folgenden Packungsgrößen:
Packungen mit 1 Durchstechflasche Pulver, 1 Fertigspritze Lösungsmittel, 1 EasyMIX-Adapter für die Rekonstitution und 1 Injektionsnadel.
Packungen mit 4 Durchstechflaschen Pulver, 4 Fertigspritzen Lösungsmittel, 4 EasyMIX-Adaptern für die Rekonstitution und 4 Injektionsnadeln.
Packungen mit 12 Durchstechflaschen Pulver, 12 Fertigspritzen Lösungsmittel, 12 EasyMIX-Adaptern für die Rekonstitution und 12 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Raptiva ist nur zur Einmalanwendung vorgesehen.

Das Pulver in der Durchstechflasche ist vor Anwendung mit dem beigefügten Lösungsmittel zu rekonstituieren. Die Rekonstitution des Pulvers in der Durchstechflasche mit den mitgelieferten 1,3 ml Wasser für Injektionszwecke ergibt etwa 1,5 ml Injektionslösung zur Einmalanwendung, welche 100 mg Raptiva pro ml enthält. Die maximal entnehmbare Menge ist 125 mg pro 1,25 ml Raptiva.

Das Pulver sollte sich innerhalb von 5 Minuten vollständig gelöst haben. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Sie darf nicht verwendet werden, wenn sie Schwebstoffe enthält oder nicht klar ist.

Ausführliche Anwendungshinweise sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erstzulassung: 20. September 2004

10. STAND DER INFORMATION

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF (S)(E)BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 FERTIGSPRITZE
PACKUNG MIT 4 DURCHSTECHFLASCHEN UND 4FERTIGSPRITZEN
PACKUNG MIT 12 DURCHSTECHFLASCHEN UND 12 FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Raptiva 100 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Efalizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche Pulver enthält eine entnehmbare Menge von 125 mg Efalizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 20, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Sucrose.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 1,3 ml Lösungsmittel.
1 EasyMIX-Adapter für die Rekonstitution
1 Injektionsnadel

4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
4 Fertigspritzen mit 1,3 ml Lösungsmittel.
4 EasyMIX-Adaptern für die Rekonstitution
4 Injektionsnadeln

12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
12 Fertigspritzen mit 1,3 ml Lösungsmittel.
12 EasyMIX-Adaptern für die Rekonstitution
12 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Rekonstitution sofort verwenden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte restliche Injektionslösung ist zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

raptiva 100 mg/ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

RAPTIVA 100 mg/ml ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Raptiva 100 mg/ml
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Efalizumab
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Entnehmbare Menge: 125 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel zur Anwendung mit Raptiva
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Die Fertigspritze enthält 1,3 ml.

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Raptiva 100 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Efalizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Raptiva und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Raptiva beachten?
3. Wie ist Raptiva anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Raptiva aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RAPTIVA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Raptiva ist ein systemisch wirkendes Medikament gegen Psoriasis. Systemisch wirkende Medikamente sind Arzneimittel, die durch Einnehmen oder durch Injektion verabreicht werden. Dadurch werden sie im ganzen Körper verteilt und können dort ihre Wirksamkeit entfalten.

Raptiva ist ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das Efalizumab enthält. Es wird mit Hilfe von gentechnisch modifizierten Säugetierzellen hergestellt. Efalizumab ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweißstoffe (Proteine), die ganz bestimmte andere Proteine des menschlichen Körpers erkennen und binden können. Efalizumab verringert die Entzündung der psoriatischen Läsionen, wodurch sich der Zustand der betroffenen Hautregionen verbessert.

Anwendungsgebiete
Raptiva dient zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder die nicht vertragen wurden.
Die Einschränkung der Anwendungsgebiete von Raptiva beruht auf bisher verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und den noch begrenzten Erfahrungen mit Raptiva in der Langzeitanwendung.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RAPTIVA BEACHTEN?

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Raptiva darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Efalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile von Raptiva sind.
- wenn Sie Krebs hatten oder haben.
- wenn Sie an aktiver Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen erkrankt sind. Symptome, die auf eine mögliche Infektion hinweisen, sind Fieber, Wunden, Müdigkeitsgefühl,

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Zahnprobleme, Husten, der länger als 2 Wochen anhält, Schmerzen in der Brust oder blutiger Auswurf beim Husten.
- wenn Sie andere Formen der Psoriasis haben als Psoriasis vulgaris (z.B. wenn andere, schwerwiegendere Formen der Psoriasis von ihrem Arzt diagnostiziert wurden).
- wenn bei Ihnen eine Erkrankung Ihres Immunsystems diagnostiziert ist.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn eines der oben beschriebenen Krankheitsbilder auf Sie zutrifft oder früher einmal auf Sie zutraf.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Raptiva ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten wie z.B. Jucken am ganzen Körper, Quaddeln, Hautrötung oder Hautausschlag. In solchen Fällen informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt oder begeben Sie sich in Ihre örtliche Notfallaufnahme.
- da Sie leichter an Infektionen erkranken könnten. Wenn ein neuer Infekt bei Ihnen auftritt oder Sie irgendeine neue oder plötzliche Veränderung des Denkvermögens, des Gleichgewichts, der Muskelkraft, beim Sprechen, Gehen oder Sehen bemerken, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob Ihre Behandlung unter Überwachung fortzuführen ist oder ob es nötig ist, dass Sie die Anwendung von Raptiva beenden.
- falls Sie während der Behandlung an Krebs erkranken. Konsultieren Sie bitte Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob es nötig ist, die Anwendung von Raptiva zu beenden.
- wenn Sie während der Behandlung Symptome entwickeln, die mit Anämie einhergehen (eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, wodurch Blässe, Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursacht werden kann), kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob es notwendig ist, Raptiva abzusetzen.
- wenn Sie Symptome entwickeln, die mit einer verminderten Anzahl an Blutplättchen einhergehen wie Zahnfleischbluten, blaue Flecke (Hämatome) oder stecknadelkopf-große rote Punkte auf der Haut. Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt darüber. Er wird entscheiden, ob Ihre Behandlung genau überwacht werden muss oder ob Sie die Behandlung mit Raptiva absetzen müssen.
- da bei einigen der Patienten innerhalb von zwei Tagen nach den jeweils ersten beiden Injektionen Reaktionen wie Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen auftraten. Diese Reaktionen waren weitgehend leicht bis mittelschwer. Wenn solche Reaktionen bei Ihnen nicht nach der zweiten Injektion verschwinden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn Sie die Behandlung mit Raptiva abbrechen (dies trifft besonders auf Patienten zu, die nicht auf die Therapie ansprechen): Es kann möglicherweise zu einer deutlichen Verschlechterung Ihrer Psoriasis kommen. Ihr Arzt wird Sie einer genauen Beobachtung unterziehen und Sie wirksam behandeln.
- wenn Sie eine Verschlechterung Ihrer Psoriasis bemerken oder Gelenkentzündung (Arthritis) entwickeln. Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt darüber. Er wird entscheiden, ob Sie die Behandlung mit Raptiva absetzen müssen oder ob Ihre Behandlung unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden kann.
- wenn Sie geimpft werden sollen. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Während der Behandlung mit Raptiva dürfen Sie bestimmte Impfstoffe nicht erhalten. Es kann nötig sein, die Behandlung mit Raptiva 8 Wochen vor einer Impfung zu unterbrechen.
- wenn sich Ihr Gewicht unerwartet ändert. Bitte kontaktieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt. Er wird anhand Ihres veränderten Gewichts eine korrigierte Dosis errechnen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer Nieren- oder Leberschädigung leiden.

Bei Anwendung von Raptiva mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Impfungen anstehen (siehe Abschnitt "Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Raptiva ist erforderlich").
Es ist möglich, dass Sie während der Behandlung mit Raptiva anfälliger für Infektionen sind (siehe "Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Raptiva ist erforderlich"). Dieser Effekt kann durch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

andere Medikamente gegen Psoriasis, die ebenfalls die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen können, verstärkt werden. Bitte besprechen Sie mit ihrem Arzt, wenn Sie andere Medikamente zur Behandlung der Psoriasis bekommen.
Raptiva kann zusammen mit äußerlich anzuwendenden Kortikosteroid-Präparaten angewendet werden.

Schwangerschaft
Es ist nicht bekannt, ob Raptiva in der Schwangerschaft Ihrem Kind schaden kann oder ob es negative Effekte auf das Eintreten einer Schwangerschaft hat. Wenn Sie schwanger sind, kontaktieren Sie deshalb bitte unverzüglich Ihren Arzt.
Als Frau im gebärfähigen Alter sollten Sie während der Anwendung von Raptiva nicht schwanger werden und geeignete Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit
Es ist möglich, dass Efalizumab in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, wird Sie Ihr Arzt beraten, ob Sie abstillen oder die Behandlung mit Raptiva während der Stillzeit unterbrechen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Unter Raptiva sind keine Auswirkungen auf Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen zu erwarten.

3. WIE IST RAPTIVA ANZUWENDEN?

Wenden Sie Raptiva immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung für Erwachsene (18-64 Jahre) und ältere Menschen (≥65 Jahre)
Die übliche Dosierung besteht aus einer ersten Injektion mit 0,7 mg/kg gefolgt von wöchentlichen Injektionen mit 1,0 mg/kg. Ihr Arzt wird genau mit Ihnen besprechen, wie viel Sie injizieren müssen. Die Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Die Behandlung sollte nur bei den Patienten fortgeführt werden, die auf die Behandlung angesprochen haben. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie gut Ihr Ansprechen auf die Behandlung ist.

Art der Anwendung
Raptiva wird direkt unter die Haut (subkutan) gespritzt. Es ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Injektion kann von Ihnen selbst vorgenommen oder von einer anderen Person, z.B. einem Familienmitglied oder Ihrem Arzt, verabreicht werden. Sie müssen so lange mit den Raptiva-Injektionen fortfahren, wie Sie von Ihrem Arzt dazu angewiesen werden.

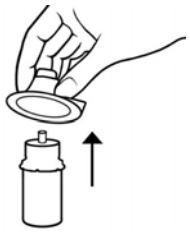
Das Pulver in der Durchstechflasche muss vor der Anwendung in dem Lösungsmittel rekonstituiert (gelöst) werden.

Wenn Sie Raptiva verabreichen, lesen Sie bitte aufmerksam die folgenden Anweisungen und folgen Sie Ihnen Schritt für Schritt:

- Waschen Sie sich die Hände. Es ist wichtig, dass Ihre Hände und die Utensilien, die Sie benutzen, so sauber wie möglich sind.
- Nehmen Sie die Raptiva-Packung aus dem Kühlschrank und breiten Sie alles, was Sie benötigen, auf einer sauberen Fläche aus:
  - Eine Durchstechflasche mit Raptiva Pulver,
  - eine Fertigspritze mit Lösungsmittel,
  - einen EasyMIX-Adapter für die Rekonstitution
  - zwei Alkoholtupfer,
  - eine Nadel zur Injektion unter die Haut sowie
  - einen Abfallbehälter für spitze Gegenstände.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Raptiva-Durchstechflasche und von der Fertigspritze mit Lösungsmittel. Streichen Sie mit einem Alkoholtupfer über den Gummistopfen der Durchstechflasche. Halten Sie den EasyMIX an der Umverpackung, ziehen Sie mit Hilfe der Lasche vorsichtig die Schutzfolie weg und entfernen Sie sie. Auf diese Weise wird ein Kunststoffdorn freigelegt, den Sie zum Einstechen in die Durchstechflasche verwenden sollen. Berühren Sie diesen Teil des Adapters nicht.
- Halten Sie den EasyMIX an der Umverpackung, setzen Sie ihn oben auf die Durchstechflasche und drücken Sie ihn herunter, so dass der Kunststoffdorn den Gummistopfen der Durchstechflasche durchbohrt.
- Vergewissern Sie sich, dass der EasyMIX-Adapter fest mit der Durchstechflasche verbunden ist, bevor Sie die Umverpackung entfernen.



- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Fertigspritze mit Lösungsmittel.
- Setzen Sie die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel in den EasyMIX-Adapter ein, indem Sie sie gleichzeitig hereindrücken und -drehen.

- Drücken Sie den Spritzenkolben sehr langsam herunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Raptiva-Durchstechflasche zu injizieren.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche in sanften Kreisbewegungen, um das Arzneimittel im Lösungsmittel aufzulösen, entfernen Sie dabei die Fertigspritze nicht.

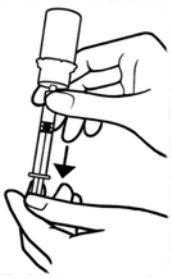
Nicht schütteln (Schütteln bewirkt Schaumbildung in der Raptiva-Lösung). Die Auflösung dauert im Allgemeinen weniger als 5 Minuten. Nach Auflösung des Pulvers überprüfen Sie die entstandene Lösung auf Schwebstoffe oder Verfärbungen. Die fertig hergestellte (rekonstituierte) Lösung muss klar bis blassgelb sein und darf keine Schwebstoffe enthalten. Der Raptiva-Injektionslösung dürfen keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden, und Raptiva darf nicht mit anderen Lösungsmitteln aufgelöst werden.

- Drehen Sie die Durchstechflasche zusammen mit der noch daran befestigten Spritze um. Ziehen Sie die Lösung langsam in die Spritze auf – über die von Ihnen benötigte Dosis hinaus. Etwas Schaum oder Luftblasen können in der Durchstechflasche zurückbleiben.

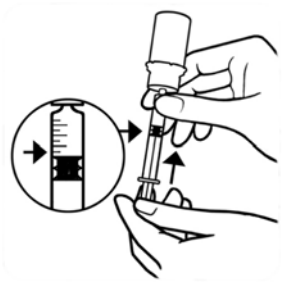
Arzneimittel nicht länger zugelassen

Überprüfen Sie die Fertigspritze auf Luftblasen, während sie noch mit der Durchstechflasche verbunden ist.

- Klopfen Sie leicht an die Spritze, damit etwaige Luftblasen nach oben aufsteigen.



- Drücken Sie den Kolben der Spritze leicht nach oben, bis die zu verabreichende Dosis in der Spritze verbleibt. Dadurch werden auch etwaige Luftblasen aus der Spritze in die Durchstechflasche gedrückt. Falls Sie zuviel Raptiva-Lösung in die Durchstechflasche zurückgespritzt haben, wiederholen Sie einfach den Aufziehprozess und fahren dann fort.



- Vergewissern Sie sich, dass Sie die korrekte Dosis aufgezogen haben, und entfernen Sie dann die Spritze aus dem EasyMIX-Adapter, indem Sie sie gleichzeitig ziehen und drehen.

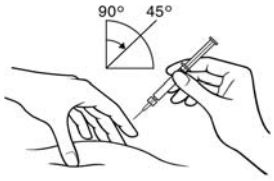
Danach können Sie die Injektionsnadel aufsetzen.

- Nehmen Sie die Injektionsnadel mit der noch darauf befestigten Schutzkappe und schrauben Sie sie vorsichtig auf das Ende der Spritze.

Danach können Sie die Injektionsstelle auswählen und vorbereiten. Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen bereits gesagt haben, wo Sie die Injektion setzen sollen. Stellen für die Selbstinjektion sind z.B. Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarme. Die Injektionsstelle sollte jedes Mal gewechselt werden.

- Streichen Sie mit einem Alkoholtupfer über die gewählte Stelle. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel.
- Injizieren Sie sich die Lösung sofort folgendermaßen: Drücken Sie die Haut fest zusammen und stechen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° wie einen kleinen Wurfpfeil in die Haut. Spritzen Sie die Lösung unter die Haut, wie man es Ihnen gezeigt hat. Spritzen Sie nicht direkt in eine Vene. Ziehen Sie den Spritzenkolben ein wenig zurück. Wenn dabei Blut in der Spritze sichtbar wird, hat die Nadel ein Blutgefäß getroffen. Injizieren Sie die Lösung in diesem Fall nicht, sondern ziehen Sie die Nadel zurück und wiederholen Sie den Injektionsvorgang. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Spritzenkolben sanft nach unten drücken. Nehmen Sie sich so viel Zeit wie nötig, um die gesamte Lösung zu injizieren. Ziehen Sie danach die Nadel sofort zurück und säubern Sie die Haut, indem Sie kreisförmig mit einem Alkoholtupfer darüber streichen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen



- Entsorgen Sie alle benutzten Gegenstände: Ist Ihre Injektion beendet, entsorgen Sie sofort alle Nadeln und leeren Glasbehältnisse in einen Abfallbehälter für spitze Gegenstände. Unverbrauchte Reste der Lösung müssen verworfen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Raptiva angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Raptiva injiziert haben, als von Ihrem Arzt verordnet, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Es wird empfohlen, dass bei Ihnen eine Untersuchung auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen durchgeführt wird und dass Sie gegebenenfalls sofort eine geeignete symptomatische Behandlung erhalten.

Wenn Sie die Anwendung von Raptiva vergessen haben
Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Bitte konsultieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie 2 oder mehr Raptiva-Anwendungen vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Raptiva abbrechen
Wenn Sie die Behandlung mit Raptiva abbrechen, ohne eine Ersatz-Behandlung zu erhalten, kann sich Ihre Psoriasis deutlich verschlechtern (siehe Abschnitt "Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Raptiva ist erforderlich").

Wenn die Behandlung mit Raptiva wieder aufgenommen werden soll, folgen Sie bitte den Anweisungen Ihres Arztes. Eine Wiederaufnahme der Behandlung kann mit geringerem oder unzureichendem Ansprechen auf Raptiva verbunden sein verglichen mit früheren Behandlungszeiträumen. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn eine ausreichende Wirkung erzielt wird. Ihr Arzt wird Sie beraten, was im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf die Behandlung oder einer Verschlechterung Ihrer Krankheit unternommen werden kann (siehe auch im Abschnitt "Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Raptiva ist erforderlich").

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Raptiva Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen in diesem Abschnitt werden mit Angaben zur Häufigkeit ihres Auftretens angegeben. Dabei wird folgende Einteilung verwendet:
- Sehr häufig: Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten können.
- Häufig: Nebenwirkungen, die bei 1 - 10 von 100 Patienten auftreten können.
- Gelegentlich: Nebenwirkungen, die bei 1 - 10 von 1.000 Patienten auftreten können.
- Selten: Nebenwirkungen, die bei 1 - 10 von 10.000 Patienten auftreten können.
- Sehr selten: Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 von 10.000 Patienten auftreten können.

Raptiva kann innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion leichte bis mäßig-schwere grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit, Muskelschmerzen und gelegentlich Fieber

Arzneimittel nicht länger zugelassen

verursachen. Diese Symptome treten sehr häufig auf. Meistens treten diese Symptome nach den ersten beiden Dosen auf und verringern sich bei fortgesetzter Behandlung. Sollte eines dieser Symptome schwer verlaufen oder andauern, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. In klinischen Studien wurden gelegentlich sichtbare Reaktionen und Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet.

Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie zur örtlichen Notfall-Ambulanz und beenden Sie sofort die Anwendung von Raptiva, wenn:

- Sie starke Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen wie Anaphylaxie bei sich bemerken. Symptome einer allergischen Reaktion sind häufig und beinhalten im Allgemeinen Jucken am ganzen Körper, Quaddeln, Hautrötung oder Hautausschlag. Anaphylaxie ist eine schwere allergische Reaktion, die mit Schwindelgefühl, Erbrechen, niedrigem Blutdruck und Atembeschwerden einhergehen kann. Eine sofortige ärztliche Hilfe ist notwendig, da schwere allergische Reaktionen potenziell lebensbedrohlich sein können.
- Sie Anzeichen einer verminderten Anzahl an Blutplättchen bemerken, z.B. Zahnfleischbluten, blaue Flecke (Hämatome) oder stecknadelkopf-große rote Punkte auf der Haut. Diese Symptome sind selten.
- Sie Anzeichen einer Nervenerkrankung, wie etwa Kribbeln oder Einsetzen von Schwäche in Beinen oder Armen oder eine neu auftretende oder plötzliche Veränderung des Denkvermögens, des Gleichgewichts, der Muskelkraft, beim Sprechen, Gehen oder Sehen bemerken.
- Sie starke Kopfschmerzen in Verbindung mit einer Nackensteifigkeit bekommen. Diese können in seltenen Fällen speziell am Anfang der Behandlung auftreten.
- bei Ihnen Krebs diagnostiziert wird.
- Sie einen diffusen Hautausschlag oder Bläschen in der Mundhöhle bekommen.

Informieren Sie Ihren Arzt und besprechen Sie mit ihm Ihren Gesundheitszustand, wenn Sie Folgendes bei sich bemerken:

- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwächegefühl, Müdigkeit oder Hautausschlag. Diese häufigen Symptome konnten nicht direkt mit Raptiva in Verbindung gebracht werden, sind aber bei der Anwendung von Raptiva beobachtet worden. Ihr Arzt wird Sie in diesem Fall genauer untersuchen und wird eventuell Blutuntersuchungen durchführen.
- Fieber oder wenn Sie glauben, sich eine Infektion zugezogen zu haben. Raptiva wirkt auf das Immunsystem, wodurch Ihr potenzielles Risiko an einer Infektion zu erkranken erhöht sein kann, bzw. alte Infekte wieder ausbrechen können. Infektionen treten sehr häufig auf.
- Einen Rückfall, ein Wiederaufflackern oder eine starke Verschlechterung der Psoriasis oder das Auftreten von roten, entzündeten psoriatischen Plaques, manchmal mit Schwellungen der Arme oder Beine oder Gelenkentzündungen, besonders nachdem Sie Raptiva abgesetzt haben. Diese Nebenwirkungen sind häufig.
- Kurzatmigkeit oder anhaltende Atembeschwerden.
- Anzeichen einer Gesichtslähmung (wie etwa Schwäche der Gesichtsmuskeln und Tröpfeln von Speichel), üblicherweise auf einer Gesichtsseite, eventuell mit vorausgehenden Schmerzen in der Ohrregion. Im Allgemeinen genesen Patienten mit Gesichtslähmung innerhalb einiger Wochen ohne spezifische Behandlung.

Bestimmte Ergebnisse von Labortests, wie etwa die Anzahl der weißen oder roten Blutkörperchen (einschließlich Leukozyten und Lymphozyten) sowie der Wert für alkalische Phosphatase und ALAT (Blutlaborwerte) können sich verändern. Diese Veränderungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Raptiva stehen können, sind üblicherweise nur durch regelmäßige Blutuntersuchungen feststellbar.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

5. WIE IST RAPTIVA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8° C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Verwenden Sie die Injektionslösung nicht, wenn sie nicht klar ist oder Schwebstoffe enthält.

Um die Sterilität der Injektionslösung zu gewährleisten, muss Raptiva sofort nach erstem Öffnen und Rekonstitution angewendet werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Raptiva enthält

- Der Wirkstoff ist Efalizumab. Jede Durchstechflasche enthält eine entnehmbare Menge von 125 mg Efalizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 20, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Sucrose.
- Jede Fertigspritze enthält die benötigte Menge an Wasser für Injektionszwecke zur Herstellung der Injektionslösung.

Wie Raptiva aussieht und Inhalt der Packung

Raptiva ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver ist eine weiße bis gebrochen weiße Substanz, das Lösungsmittel ist eine farblose Flüssigkeit. Das Präparat wird in Packungen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 EasyMIX-Adapter für die Rekonstitution und 1 Injektionsnadel, in Packungen zu 4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 4 EasyMIX-Adaptern für die Rekonstitution und 4 Injektionsnadeln sowie in Packungen zu 12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 12 EasyMIX-Adaptern für die Rekonstitution und 12 Injektionsnadeln vertrieben. Es werden möglicherweise nicht in jedem Land alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Vereinigtes Königreich

Hersteller
Merck Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Rom
Italien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
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

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
Τ: +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

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

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

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

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

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

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

Latvija
Merck Serono
Pārstāvniecība
C/o Ares Trading SA Baltic States
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

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

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im