

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Raptiva 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene una cantidad recuperable de 125 mg de efalizumab.

La reconstitución con el disolvente da lugar a una solución que contiene efalizumab, 100 mg/ml.

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (CHO), modificadas por ingeniería genética. El efalizumab es una inmunoglobulina kappa IgG1, que contiene secuencias de la región constante humana, junto a otras secuencias complementarias de la región determinante de las cadenas murinas ligeras y pesadas.

Excipientes: 2,5 mg de polisorbato 20, 3,55 mg de histidina, 5,70 mg de hidrocloreuro de histidina monohidrato, 102.7 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es una masa blanca o blanquecina.

El disolvente es un líquido incoloro, transparente.

El pH de la solución reconstituida es de 5,9 – 6,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (ver sección 5.1 – Eficacia Clínica).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Raptiva debe ser iniciado por un médico especialista en dermatología.

La dosis inicial es de 0,7 mg/kg de peso corporal, seguida por inyecciones semanales de 1,0 mg/kg de peso corporal (la dosis máxima por inyección no debe exceder de un total de 200 mg). El volumen a inyectar debe calcularse del siguiente modo:

Dosis	Volumen a inyectar por 10 kg de peso corporal
Dosis inicial única: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Dosis subsiguientes: 1 mg/kg	0,1 ml

La duración del tratamiento es de 12 semanas. El tratamiento puede continuar sólo en los pacientes que respondieron al mismo [PGA (valoración global por parte del médico) buena o mejor]. Las instrucciones sobre la interrupción del tratamiento aparecen en la sección 4.4.

Niños y adolescentes (< 18 años)

Raptiva no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Uso en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La posología y pauta de administración en el anciano debe ser la misma que para los adultos (ver también la sección 4.4).

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas

No se han realizado estudios en pacientes con alteraciones renales o hepáticas. Raptiva debe utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

Forma de administración

Raptiva se administra por vía subcutánea. Debe rotarse la zona de inyección. En cuanto a las instrucciones de empleo, ver también la sección 6.6.

Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de reconstitución e inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Raptiva, si el médico lo considera oportuno.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al efalizumab o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con historia de tumores malignos.

Pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones graves.

Pacientes con formas específicas de psoriasis, tales como psoriasis en gotas, eritrodermia psoriásica o psoriasis pustulosa, como única forma de psoriasis o forma predominante.

Pacientes con inmunodeficiencias.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema inmunitario

a) Infecciones

Raptiva es un inmunosupresor selectivo que modifica la función del linfocito T y puede afectar a las defensas del huésped frente a las infecciones. Puede incrementar el riesgo o la gravedad de infecciones, por ej., neumonía tuberculosa y reactivar infecciones crónicas latentes como por ejemplo la infección por el virus JC.

Los pacientes que desarrollen una infección durante el tratamiento con Raptiva deben ser controlados y, en función de la gravedad, debe interrumpirse el tratamiento con Raptiva. Raptiva debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de infecciones recurrentes clínicamente significativas.

El uso de Raptiva puede asociarse con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Durante la vigilancia realizada después de la comercialización se ha notificado un caso de infección por el virus JC que ha resultado en LMP en un paciente con psoriasis en tratamiento con Raptiva (ver la sección 4.8).

Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP (tales como dificultades cognitivas, alteraciones visuales, hemiparesias, alteraciones del estado mental o cambios de comportamiento). Si se sospecha que el paciente sufre LMP, debe suspenderse el tratamiento hasta que se haya descartado dicha posibilidad de LMP haya sido descartada. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica y, si es así, si son indicativos de LMP. En caso de duda debe considerarse la realización de pruebas adicionales incluyendo un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar el DNA del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas. Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Raptiva.

b) Vacunas

Los datos disponibles sobre los efectos de la vacunación son limitados. Las primeras vacunaciones realizadas durante el tratamiento con Raptiva pueden inducir niveles más bajos de anticuerpos que los observados en sujetos no tratados, pero el significado clínico de esto es desconocido. Los pacientes no deben recibir vacunas con organismos vivos o atenuados mientras estén en tratamiento con Raptiva. Antes de la vacunación, debe interrumpirse el tratamiento con Raptiva durante 8 semanas, para volver a instaurarlo 2 semanas después de la vacunación (ver la sección 4.5).

c) Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce aún si Raptiva puede o no aumentar el riesgo de trastornos linfoproliferativos u otros tumores malignos en pacientes con psoriasis. Raptiva debe interrumpirse si se desarrolla un cáncer mientras el paciente está en tratamiento (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Raptiva no se ha estudiado en combinación con medicamentos antipsoriáticos sistémicos inmunosupresores. Por tanto, no se recomienda el tratamiento combinado con estos productos (ver la sección 4.5).

Anemia hemolítica autoinmune.

En la farmacovigilancia realizada después de la comercialización, se han reportado casos aislados de anemia hemolítica severa durante el tratamiento con Raptiva. En esos casos, el tratamiento con Raptiva debe interrumpirse.

Trombocitopenia

Durante el tratamiento con Raptiva puede producirse trombocitopenia y puede asociarse a signos clínicos tales como equimosis, moratones espontáneos o sangrado de los tejidos muco-cutáneos. Si aparecen estas manifestaciones, debe interrumpirse el efalizumab inmediatamente, practicar una determinación de plaquetas e instaurar tratamiento sintomático inmediatamente (ver la sección 4.8). Se recomiendan análisis de plaquetas al iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante el mismo. Se recomienda que las determinaciones sean más frecuentes al iniciar el tratamiento (por ejemplo, una vez al mes) y puede disminuir su frecuencia durante el tratamiento continuado (por ejemplo, cada 3 meses).

Polirradiculoneuropatía inflamatoria

Durante la vigilancia post-comercialización se han observado casos de polirradiculoneuropatía inflamatoria en pacientes tratados con Raptiva, (ver sección 4.8). Tras la interrupción del tratamiento con Raptiva los pacientes se recuperaron, por lo tanto, el tratamiento con Raptiva se debe interrumpir tras el diagnóstico de polirradiculoneuropatía inflamatoria.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas

Como cualquier producto recombinante, Raptiva es potencialmente inmunogénico. Por consiguiente, si se produce hipersensibilidad o alguna reacción alérgica grave, Raptiva debe interrumpirse inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado (ver la sección 4.3 y 4.8).

Artritis

Se han observado casos de artritis durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento con Raptiva. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Raptiva si se produce artritis durante el mismo.

Psoriasis

Durante el tratamiento con Raptiva, se han producido casos de exacerbación de la psoriasis, incluyendo los subtipos psoriasis pustulosa, eritrodermia psoriásica y psoriasis en gotas (ver la sección 4.8). En tales casos, se recomienda interrumpir el tratamiento con Raptiva.

La interrupción del tratamiento puede provocar una recidiva o una exacerbación de la psoriasis en placas, incluyendo eritrodermia psoriásica y psoriasis pustulosa, en especial en aquellos pacientes que no responden al tratamiento. La reducción gradual de la dosis o de la frecuencia de administración no parece ser beneficiosa.

Interrupción

El tratamiento de los pacientes que abandonan Raptiva incluye una estrecha observación. En caso de recidiva o exacerbación de la enfermedad, así como en los pacientes que abandonan el tratamiento y no responden al mismo, el médico debe instaurar el tratamiento más apropiado para la psoriasis, según se requiera.

En caso de que esté indicado volver a tratar con Raptiva, deben seguirse las mismas recomendaciones indicadas en “Posología y forma de administración”. El re-tratamiento puede asociarse a una respuesta a Raptiva inadecuada o inferior a la observada en los periodos de tratamiento previos. El tratamiento puede continuar sólo en aquellos pacientes que responden adecuadamente al mismo.

Poblaciones especiales de pacientes

No se observaron diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes. Puesto que la incidencia de infecciones en la población de pacientes de edad avanzada es más elevada en general, hay que tener precaución al tratarlos.

Raptiva no se ha estudiado en pacientes con alteraciones renales o hepáticas, por lo que debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Ver la sección 4.8 en cuanto a los efectos sobre la función hepática.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con Raptiva.

Los datos disponibles sobre los efectos de la vacunación en pacientes que reciben Raptiva son limitados.

En un estudio de 66 pacientes con psoriasis en placas moderada, se investigó la respuesta inmune durante y después del tratamiento con Raptiva. Tras administrar la vacuna contra el tétanos (antígeno de memoria), la capacidad para incrementar una respuesta inmune al toxoide tetánico se preservó en aquellos pacientes en tratamiento con Raptiva. 35 días después del tratamiento con Raptiva, la proporción de sujetos tratados con efalizumab con reacciones cutáneas positivas a *Candida* se redujo significativamente comparada con el grupo placebo. La respuesta de anticuerpos a un antígeno nuevo experimental (OX174) se redujo durante el tratamiento con Raptiva, pero comenzó a normalizarse 6 semanas después de la interrupción del tratamiento con Raptiva y no demostró inducción de tolerancia. Una vacuna pneumocócica administrada 6 semanas después de la interrupción del tratamiento con Raptiva dio lugar a resultados normales. Las primeras vacunaciones realizadas durante el tratamiento con Raptiva pueden inducir niveles de anticuerpos más bajos que los observados en sujetos no tratados, cuyo significado clínico es desconocido.

Los pacientes no deben recibir vacunas con organismos vivos o atenuados durante el tratamiento con Raptiva. (Ver la sección 4.4).

Dado el mecanismo de acción del efalizumab, sus efectos sobre el sistema inmunológico pueden potenciarse por los inmunosupresores sistémicos utilizados comúnmente para tratar la psoriasis (ver la sección 4.4).

Raptiva se ha utilizado en combinación con corticoides tópicos en pacientes con psoriasis sin efectos adversos y sin que se observase un efecto beneficioso significativo del tratamiento combinado respecto a la monoterapia con efalizumab.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

En general, se sabe que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de efalizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales indican una alteración en la función inmunitaria de las crías (ver la sección 5.3).

Las mujeres embarazadas no deben ser tratadas con Raptiva. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Lactancia

No se ha investigado la excreción de efalizumab en la leche humana; sin embargo, es de esperar que las inmunoglobulinas se excreten en la leche humana. Además, se vio que un anticuerpo análogo del efalizumab se excreta por la leche en ratones. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Raptiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en el mecanismo de acción del efalizumab, no es de esperar que Raptiva afecte a la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas (SRA) sintomáticas más frecuentes observadas durante el tratamiento con Raptiva fueron síntomas pseudogripales agudos, leves o moderados, relacionados con la dosis, incluyendo cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas y mialgias. En grandes ensayos clínicos controlados con placebo, estas reacciones se observaron aproximadamente en el 41% de los pacientes tratados con Raptiva y en el 24% de los pacientes tratados con placebo a lo largo de las 12 semanas de tratamiento. Después del comienzo del tratamiento, estas reacciones fueron generalmente menos frecuentes y se produjeron con una frecuencia similar a la observada en el grupo de placebo a partir de la tercera inyección y de las subsiguientes.

Se detectaron anticuerpos frente al efalizumab sólo en el 6% de los pacientes. En este pequeño número de pacientes no se observaron diferencias en la farmacocinética, farmacodinámica, acontecimientos adversos clínicamente relevantes o eficacia clínica.

A continuación, se detallan los acontecimientos adversos en la población general estudiada clínicamente con Raptiva, descritos mediante el término preferente y ordenados por frecuencia de aparición y según la clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones						Meningitis aséptica* Infecciones graves* Infección por el virus JC dando lugar a leucoencefalopatía multifocal progresiva*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucocitosis y linfocitosis		Trombocitopenia			Anemia hemolítica autoinmune*
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad				
Trastornos del sistema nervioso			Parálisis Facial (Parálisis de Bell)			Polirradiculoneuropatía inflamatoria*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Neumonitis intersticial*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Psoriasis	Urticaria			Eritema multiforme*
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgias Artritis/Artritis psoriásica (exacerbación / brote)				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas pseudogripales incluyendo fiebre, cefaleas, escalofríos, náuseas y mialgias	Dolor de espalda, astenia	Reacciones en el lugar de inyección			
Exploraciones complementarias		Elevación de la fosfatasa alcalina Elevación de la ALT				

*Reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización.

El perfil de seguridad en la población diana, definida en la sección 4.1, es similar al perfil de seguridad en la población general tratada durante el desarrollo clínico de Raptiva, descrito anteriormente.

Información adicional

Exposición a largo plazo:

El análisis tras el uso a largo plazo en una cohorte de 339 pacientes con psoriasis de moderada a grave, que recibieron Raptiva 1 mg/kg/ semana y de los cuales 166 pacientes habían sido tratados durante más de 2 años y hasta 3 años, no mostró diferencias dignas de mención en la frecuencia de acontecimientos adversos, respecto a la observada tras 12 semanas de exposición a Raptiva.

Leucocitosis y linfocitosis:

En grandes estudios clínicos controlados con placebo y en estudios a largo plazo, entre el 40 y el 50% de los pacientes desarrollaron linfocitosis asintomática sostenida durante el tratamiento con Raptiva. Todos los valores oscilaron entre 2,5 y 3,5 veces el ULN (Límite Superior de la Normalidad). La cifra de linfocitos volvió al valor basal al interrumpir el tratamiento. En una menor proporción de pacientes se observó una ligera elevación del número absoluto de neutrófilos y eosinófilos.

Trombocitopenia:

En la base de datos de seguridad que incluye los datos combinados de 3.291 pacientes tratados con Raptiva en el momento de la autorización, hubo nueve casos (0,3%) de trombocitopenia con menos de 52.000 células por μl . Cuatro de estos pacientes tenían signos clínicos de trombocitopenia. Basándose en las determinaciones de plaquetas disponibles, el comienzo del descenso de las plaquetas ocurrió entre 8 y 12 semanas después de la primera dosis de Raptiva en 5 pacientes, pero ocurrió más tarde en los otros pacientes. En un paciente, la trombocitopenia se produjo 3 semanas después de interrumpir el tratamiento. Durante el tratamiento a largo plazo hasta 3 años se observó un descenso pequeño y gradual en el recuento medio de plaquetas dentro del rango de la normalidad. En la misma población se observaron dos casos de trombocitopenia grave de inicio rápido (0,6%) (ver sección 4.4).

Psoriasis:

En las primeras 12 semanas de los estudios controlados con placebo, la frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con la psoriasis fue del 3,2% en los pacientes tratados con Raptiva y del 1,4% en los pacientes tratados con placebo. Sobre un total de 3291 pacientes en la base combinada de datos de seguridad, 39 pacientes presentaron eritrodermia o psoriasis pustulosa (1,2%). Diecisiete de estos acontecimientos ocurrieron después de interrumpir el tratamiento con Raptiva, mientras que 22 ocurrieron durante el tratamiento. En los casos que ocurrieron durante el tratamiento, la mayoría de dichos acontecimientos (16/22) ocurrieron en pacientes que no respondieron a Raptiva. Los casos que ocurrieron tras la interrupción del tratamiento se observaron tanto en pacientes respondedores como en no respondedores al tratamiento con Raptiva.

Artritis/artritis psoriásica:

En las primeras 12 semanas de los estudios controlados con placebo, se observó artritis y exacerbación o brote de artritis en el 1,8% de los pacientes tratados con Raptiva y de los tratados con placebo. En estos estudios, la incidencia de otros tipos de acontecimientos adversos relacionados con la artritis fue similar en los grupos tratados con Raptiva o placebo.

Síntomas pseudo-gripales:

En grandes ensayos clínicos controlados con placebo, aproximadamente un 20% de los pacientes (exceso sobre placebo) presentaron síntomas pseudogripales incluyendo cefaleas, escalofríos, fiebre, náuseas y mialgias. El porcentaje de pacientes con síntomas pseudogripales fue mayor con la primera inyección y disminuyó en más del 50% con la segunda inyección. Estos síntomas disminuyeron más tarde hasta un porcentaje comparable al de los pacientes tratados con placebo. La cefalea fue el más frecuente de los síntomas pseudogripales. Ninguno de dichos acontecimientos fue grave y menos del 5% se consideraron severos. En conjunto, menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a síntomas pseudogripales agudos.

Hipersensibilidad y trastornos alérgicos:

En grandes estudios clínicos controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que presentaron un acontecimiento adverso sugestivo de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, erupción y reacciones alérgicas, fue ligeramente mayor en el grupo de Raptiva (8%) que en el grupo de placebo (7%). (Ver la

sección 4.4). Durante el tratamiento a largo plazo no aumentó la frecuencia de reacciones adversas de hipersensibilidad.

Elevación de la fosfatasa alcalina:

En grandes ensayos clínicos controlados con placebo, aproximadamente un 4,5% de los pacientes presentó una elevación sostenida de la fosfatasa alcalina a lo largo del tratamiento con Raptiva, frente a un 1% de los tratados con placebo. Todos los valores oscilaron entre 1,5 y 3 veces el ULN, y volvieron a los basales al interrumpir el tratamiento.

Elevación de la ALT:

Alrededor de un 5,7% de los pacientes presentaron una elevación de la ALT durante el tratamiento con Raptiva frente a un 3,5% en el grupo de placebo. Todos los casos fueron asintomáticos y los valores superiores a 2,5 veces el ULN no fueron más frecuentes en el grupo de Raptiva que en el de placebo. Todos los valores volvieron a los niveles basales al interrumpir el tratamiento.

Infecciones:

Otros tratamientos que alteran la función de los linfocitos T se han asociado a un mayor riesgo de presentar infecciones graves. En los ensayos clínicos controlados con placebo, la tasa de infecciones en los pacientes tratados con Raptiva fue aproximadamente de 27,3% frente a 24,0% en los tratados con placebo. En la población diana estudiada en el ensayo clínico IMP24011, la tasa de infecciones en los pacientes tratados con Raptiva fue aproximadamente del 25,7% frente al 22,3% en los pacientes tratados con placebo. Respecto a las infecciones graves, la incidencia global tanto en los ensayos controlados como en los no controlados de hasta 12 semanas de duración fue de 2,8 por 100 pacientes-años para los pacientes tratados con Raptiva frente a una incidencia de 1,4 por 100 pacientes-años para los tratados con placebo. Las infecciones graves más frecuentes fueron la neumonía, celulitis, infecciones no específicas y sepsis. Durante el tratamiento a largo plazo, la incidencia de infecciones graves fue de 1,8 por 100 pacientes-años (Ver la sección 4.4). Durante el seguimiento realizado después de la comercialización se ha notificado un caso de infección por el virus JC que ha resultado en LMP en un paciente con psoriasis en tratamiento con Raptiva (ver la sección 4.4).

Reacciones adversas de clase

Neoplasias benignas y malignas:

Los tratamientos que afectan al sistema inmunológico se han asociado con una mayor frecuencia de cáncer. En los ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia global de neoplasias malignas (la mayoría de las cuales fueron cáncer de piel distinto del melanoma), fue similar en los pacientes tratados con Raptiva y en los tratados con placebo. Además, la incidencia de tumores específicos en los pacientes tratados con Raptiva estuvo en línea con la observada en las poblaciones de control afectas de psoriasis. No existe evidencia de aumento del riesgo de padecer ningún tipo de cáncer concreto, a excepción de cáncer de piel distinto al melanoma (0,3 vs. 0,9 por 100 pacientes-años, para el tratamiento a corto y largo plazo respectivamente) (Ver la sección 4.4.).

Polirradiculoneuropatía inflamatoria:

Se han observado casos aislados durante la vigilancia postcomercialización. (Ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico en que los sujetos se expusieron a una dosis más alta de efalizumab (hasta 10 mg/kg intravenosa), un sujeto que recibió 3 mg/kg intravenoso presentó hipertensión, escalofríos y fiebre el día de la administración del fármaco en estudio, que requirieron hospitalización. Otro sujeto que recibió una dosis intravenosa de 10 mg/kg presentó vómitos intensos tras la administración de efalizumab, que también requirieron hospitalización. Ambos incidentes se resolvieron totalmente sin secuelas. Se han administrado dosis de hasta 4 mg/kg/semana por vía subcutánea durante 10 semanas sin ningún efecto tóxico.

No existe ningún antídoto conocido para Raptiva ni ningún tratamiento específico para la sobredosis de Raptiva, aparte de suspender el tratamiento y observar al paciente. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea controlado bajo estrecho control médico y que se instaure inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA21

Mecanismo de acción

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une específicamente a la sub-unidad CD11a del LFA-1 (antígeno-1 asociado a la función linfocitaria), una proteína de superficie de los leucocitos.

Por este mecanismo, el efalizumab inhibe la unión del LFA-1 al ICAM-1, lo que interfiere con la adherencia de los linfocitos T a otros tipos celulares. El LFA-1 está presente en los linfocitos T activados, y el ICAM-1 está aumentado en las células endoteliales y queratinocitos en las placas de psoriasis. Al impedir la unión LFA-1/ICAM, el efalizumab puede aliviar los signos y síntomas de la psoriasis, inhibiendo varios estadios de la cascada inmunológica.

Efectos farmacodinámicos

En estudios en que se utilizó una inyección inicial de 0,7 mg/kg seguida de 11 inyecciones semanales de 1,0 mg/kg, el efalizumab redujo al máximo la expresión de CD11a sobre los linfocitos T circulantes hasta aproximadamente un 15-30% de los valores basales pre-administración y saturó los CD11a hasta <5% de los lugares de unión CD11a disponibles de forma basal. El efecto completo se observó 24 a 48 horas después de la primera dosis, y se mantuvo entre las inyecciones semanales. Dentro de las 5 a 8 semanas siguientes a la duodécima y última inyección de efalizumab, a dosis de 1.0 mg/kg/semana, los niveles de CD11a volvieron a un intervalo de $\pm 25\%$ de los valores basales.

Otro marcador farmacodinámico, coherente con el mecanismo de acción del efalizumab, fue el incremento de la cifra absoluta de leucocitos circulantes observado durante el tratamiento con efalizumab. Las cifras absolutas aumentadas se observaron en las 24 horas de la primera dosis, permanecieron elevadas con la administración semanal, y volvieron a las basales al terminar el tratamiento. El mayor incremento fue el del número absoluto de linfocitos circulantes. En los ensayos clínicos, el recuento medio de leucocitos se dobló aproximadamente respecto al valor basal en los sujetos que recibieron 1,0 mg/kg/semana de Raptiva. El incremento incluyó los linfocitos T CD4, los linfocitos T CD8, los linfocitos B, y las células citolíticas (NK), aunque las células NK y las CD4 aumentaron menos que otros tipos celulares. A dosis de 1,0 mg/kg/semana de efalizumab subcutáneo, los niveles de linfocitos volvieron al 10% de los basales dentro de las 8 semanas siguientes a la última administración.

Eficacia clínica

La eficacia de Raptiva frente a otros tratamientos sistémicos en pacientes con psoriasis moderada o grave no se ha evaluado en estudios que comparen directamente Raptiva con otros tratamientos sistémicos. Los resultados actuales de Raptiva frente a placebo durante 12 semanas de tratamiento en diferentes poblaciones indican una respuesta a Raptiva (respuesta PASI 75) en un 22% - 39% de los pacientes (ver Tabla 2). En base a los datos de desarrollo clínico generados (ver Tabla 1) y a la experiencia a largo plazo, se recomienda el uso de Raptiva en los pacientes definidos en la sección 4.1.

El fracaso de los tratamientos sistémicos previos se define como una respuesta insuficiente (PASI <50 o PGA peor que buena), o empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento en pacientes que hayan sido tratados adecuadamente, durante un periodo suficientemente largo para evaluar la respuesta, al menos con cada uno de los 3 principales tratamientos sistémicos disponibles.

La seguridad y eficacia de Raptiva en pacientes con psoriasis en placas moderada o grave se ha demostrado en cinco estudios randomizados, a doble ciego, controlados con placebo, a la dosis recomendada (n=1742). No existen datos comparativos con Raptiva frente a otros tratamientos sistémicos para la psoriasis. El mayor estudio, IMP24011 (n=793), incluyó pacientes (n=526) que no estaban controlados con dos o más tratamientos sistémicos, o tenían contraindicaciones o intolerancia a los mismos, a juzgar por su historia de tratamiento de la psoriasis. En todos los estudios, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con una mejoría $\geq 75\%$ en la puntuación del Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (respuesta PASI 75) respecto al valor basal, una semana después de un ciclo de tratamiento de 12 semanas. Las variables secundarias incluyeron la proporción de sujetos que lograron una calificación de Afectación Mínima o Nula en una evaluación global estática realizada por el médico, la Gravedad Global de las Lesiones (OLS), la proporción de pacientes con una mejoría $\geq 50\%$ en la puntuación PASI (respuesta PASI 50) respecto al valor basal tras 12 semanas de tratamiento, el curso de tiempo de la mejoría media en el PASI desde el valor basal, mejoría en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), Evaluación de los Síntomas de Psoriasis (PSA), Evaluación Global por parte del Médico (PGA) del cambio, cambio en el componente de grosor del PASI, y cambio en el área de superficie corporal afectada.

En los cinco estudios, los pacientes asignados al grupo de Raptiva lograron respuestas significativamente mejores que los del grupo de placebo en la variable principal. Los mismos resultados se confirmaron en los pacientes que no eran tributarios de otros tratamientos sistémicos (véase la Tabla 1 a continuación).

Población de pacientes del estudio IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/ semana	Efecto del Tratamiento [95% CI]
Todos los pacientes	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Pacientes que no están controlados con dos o más tratamientos sistémicos, o tienen contraindicaciones o intolerancia a los mismos*.	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a valores de p al comparar efalizumab con placebo, utilizando regresión logística e incluyendo como covariantes la puntuación PASI basal, el tratamiento previo para la psoriasis y la región geográfica. ^b p<0,001. * A juzgar por la historia de los pacientes en cuanto a tratamientos para la psoriasis.			

En los cinco estudios, los pacientes asignados al grupo de Raptiva lograron respuestas significativamente mejores que los del grupo de placebo en la variable principal (respuesta PASI 75) (véase Tabla 2 a continuación) y en todas las variables secundarias de eficacia.

Tabla 2			
Variable principal de eficacia: Proporción de sujetos con una mejoría $\geq 75\%$ del PASI tras 12 semanas de tratamiento (PASI 75)			
Estudio	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/ semana	Efecto del Tratamiento [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: valores de p al comparar cada grupo de efalizumab con placebo mediante regresión logística, incluyendo la puntuación PASI basal, el tratamiento previo para la psoriasis y la región geográfica como covariantes. Otros estudios: valores de p al comparar cada grupo de efalizumab con placebo utilizando la prueba exacta de Fisher dentro de cada estudio. ^b p<0,001. * El efalizumab utilizado en el estudio es el producto fabricado por Genentech			

El tiempo hasta la recidiva ($\geq 50\%$ de pérdida de la mejoría) se evaluó en los estudios ACD2058g e IMP 24011 para los pacientes clasificados como respondedores ($\geq 75\%$ de mejoría en el PASI) tras 12 semanas de tratamiento. La mediana del tiempo hasta la recidiva entre los que mostraron respuesta PASI osciló entre 58 y 74 días tras la última dosis de Raptiva en el periodo de tratamiento inicial. En el estudio IMP24011, aproximadamente la mitad de los pacientes (46,8%) que tras 12 semanas de tratamiento con Raptiva fueron respondedores parciales (50% a 74% de mejora en PASI, similar a PGA buena) alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 24.

Tratamiento a largo plazo:

Se han obtenido datos del tratamiento prolongado (durante más de 12 semanas) de 4.311 pacientes que participaron en ensayos abiertos no controlados. Más de 600 pacientes han sido tratados durante más de 1 año, incluidos 166 pacientes que fueron tratados durante más de 2 años y hasta 3 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados durante más de 1 año respondieron a PASI 75 (cuando todos los abandonos se consideraron como no respondedores).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración subcutánea de efalizumab, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan al cabo de 1-2 días. La comparación con los datos intravenosos indicó una biodisponibilidad media de alrededor del 50% a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg/semana subcutáneo.

Distribución:

El estado estacionario se alcanzó a la semana 4. A una dosis de 1 mg/kg/semana (con una dosis inicial de 0,7 mg/kg la primera semana), el valor mínimo de los niveles plasmáticos de efalizumab fue, como media, de $11,1 \pm 7,9$ $\mu\text{g/ml}$. Los valores del volumen de distribución del compartimiento central tras

una dosis única intravenosa fueron de 110 ml/kg a dosis de 0,03 mg/kg y 58 ml/kg a dosis de 10 mg/kg.

Biotransformación:

El metabolismo del efalizumab se realiza por internalización seguida de degradación intracelular como consecuencia de la unión a los receptores CD11a de la superficie celular o mediante endocitosis. Los productos de degradación esperados son pequeños péptidos y aminoácidos individuales que se eliminan por filtración glomerular. Las enzimas del citocromo P450 y las reacciones de conjugación no intervienen en el metabolismo del efalizumab.

Eliminación:

La eliminación del efalizumab es saturable y no lineal (dependiente de la dosis). El aclaramiento medio en estado estacionario es de 24 ml/kg/día (intervalo 5-76 ml/kg/día) a dosis de 1 mg/kg/semana subcutáneo.

La semivida de eliminación fue de alrededor de 5,5-10,5 días a dosis de 1 mg/kg/semana subcutáneo. El T_{end} en estado estacionario es de 25 días (intervalo 13-35 días). El peso es la covariante más significativa que afecta al aclaramiento del efalizumab.

Ausencia de linealidad:

El efalizumab muestra una farmacocinética no lineal dependiente de la dosis, que puede explicarse por su unión específica, saturable, a los receptores de la superficie celular CD11a. Aparentemente el aclaramiento de efalizumab mediado por receptores se saturó cuando las concentraciones plasmáticas de efalizumab fueron superiores a 1 µg/ml.

Mediante análisis farmacocinético de poblaciones, se observó que el peso afecta al aclaramiento del efalizumab. Las covariantes tales como el PASI en situación basal, la cifra de linfocitos basales y la edad tuvieron efectos discretos sobre el aclaramiento; el sexo y la raza no tuvieron efecto. No se ha estudiado la farmacocinética del efalizumab en pacientes pediátricos. No se ha estudiado el efecto de las alteraciones renales o hepáticas sobre la farmacocinética del efalizumab.

Se detectaron anticuerpos frente al efalizumab sólo en el 6% de los pacientes evaluados. En este pequeño número de pacientes no se observaron diferencias en los parámetros farmacodinámicos o farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

El efalizumab no presenta reacción cruzada con el CD11a de especies distintas del ser humano y del chimpancé. Por tanto, los datos no clínicos convencionales de seguridad con este medicamento son limitados y no permiten una evaluación de seguridad completa. Se observaron efectos inhibidores sobre la respuesta inmune humoral y la dependiente de las células T. En crías de ratón tratadas con un anticuerpo análogo del efalizumab, se observó un descenso en la inmunidad dependiente de las células T, al menos hasta las 11 semanas de edad. Sólo a las 25 semanas de edad dejó de ser significativo dicho descenso.

Por otro lado, los efectos observados en los estudios no clínicos podrían estar relacionados con la farmacología del efalizumab.

No se observaron linfomas tras 6 meses de tratamiento con un anticuerpo análogo del efalizumab en un estudio de 6 meses con ratones de tipo silvestre p53 +/-.

No se observaron efectos teratogénicos en ratones durante la organogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para solución inyectable:

Polisorbato 20

Histidina

Hidrocloruro de histidina monohidrato

Sacarosa

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

4 años.

Tras la reconstitución, se recomienda un uso inmediato (ver también la sección 6.4).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente tras la primera apertura y reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación en-uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y no deben exceder de 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C), salvo que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado la estabilidad físico-química del producto reconstituido durante 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C).

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Polvo:

Vial de vidrio tipo I incoloro, con un tapón de goma de butilo, y un anillo de aluminio con una cápsula de plástico flip-off.

Disolvente:

Jeringa precargada de vidrio tipo I.

Raptiva está disponible en:

Envases con 1 vial de polvo, 1 jeringa precargada de disolvente, 1 adaptador EasyMIX para la reconstitución y 1 aguja para la inyección.

Envases con 4 viales de polvo, 4 jeringas precargadas de disolvente, 4 adaptadores EasyMIX para la reconstitución y 4 agujas para la inyección.

Envases con 12 viales de polvo, 12 jeringas precargadas de disolvente, 12 adaptadores EasyMIX para la reconstitución y 12 agujas para la inyección.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Raptiva es para un solo uso.

Un vial de Raptiva debe reconstituirse con el disolvente antes de su utilización. La reconstitución del vial para un solo uso con 1,3 ml del agua para inyección suministrada da lugar aproximadamente a 1,5 ml de solución, para proporcionar 100 mg por 1 ml de Raptiva. La dosis máxima recuperable es de 125 mg por 1,25 ml de Raptiva.

La solución debe reconstituirse en no más de 5 minutos. La solución reconstituida es límpida o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido, y no debe administrarse si contiene partículas o no es límpida.

Las instrucciones de empleo detalladas figuran en el prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall,
London E14 9TP,
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Septiembre de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo 1: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
CAJA DE 1 VIAL Y 1 JERINGA PRECARGADA
CAJA DE 4 VIALES Y 4 JERINGAS PRECARGADAS
CAJA DE 12 VIALES Y 12 JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Raptiva 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable
Efalizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene una cantidad recuperable de 125 mg de efalizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 20, histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato y sacarosa.
Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable.
1 jeringa precargada de 1,3 ml de disolvente.
1 adaptador EasyMIX para la reconstitución.
1 aguja para la inyección.

4 viales de polvo para solución inyectable.
4 jeringas precargadas de 1,3 ml de disolvente.
4 1 adaptadores EasyMIX para la reconstitución.
4 agujas para la inyección.

12 viales de polvo para solución inyectable.
12 jeringas precargadas de 1,3 ml de disolvente.
12 adaptadores EasyMIX para la reconstitución.
12 agujas para la inyección.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar inmediatamente después de la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Desechar cualquier porción de la disolución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

raptiva 100 mg/ml

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
RAPTIVA 100 mg/ml . ETIQUETA PARA EL VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Raptiva 100 mg/ml
Polvo para solución inyectable
Efalizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

125 mg recuperables

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
JERINGA PRECARGADA DE DISOLVENTE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente a utilizar con Raptiva.
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1,3 ml en jeringa precargada

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Raptiva 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable Efalizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Raptiva y para qué se utiliza
2. Antes de usar Raptiva
3. Cómo usar Raptiva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Raptiva
6. Información adicional

1. QUÉ ES RAPTIVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Raptiva es un medicamento sistémico para la psoriasis. Los tratamientos sistémicos son medicamentos que se toman por boca o se administran mediante inyección y por tanto están presentes y afectan a todo el cuerpo.

Raptiva es un medicamento que contiene efalizumab, fabricado mediante biotecnología. Se produce en células de mamífero sometidas a ingeniería genética. El efalizumab es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas específicas del cuerpo humano. El efalizumab reduce la inflamación de las lesiones psoriásicas, lo que da lugar a una mejoría de las áreas afectadas de la piel.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA.

Esta restricción de la indicación de Raptiva se basa en los datos actuales de eficacia y en la limitada experiencia a largo plazo con Raptiva.

2. ANTES DE USAR RAPTIVA

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

No use Raptiva:

- Si es alérgico (hipersensible) al efalizumab o a cualquiera de los demás componentes de Raptiva.
- Si tiene o ha tenido cáncer.
- Si tiene tuberculosis activa u otras infecciones graves. Los síntomas que podrían indicar que tiene una infección son fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, tos intensa que dure más de 2 semanas, dolor en el pecho o escupir sangre o esputo.
- Si tiene formas de psoriasis distintas de la psoriasis en placas (por ejemplo, otras formas más graves de psoriasis, diagnosticadas por su médico).
- Si le han diagnosticado algún trastorno del sistema inmunológico.

Es importante que le diga a su médico si tiene o ha tenido algo de lo mencionado anteriormente.

Tenga especial cuidado con Raptiva:

- Si presenta hipersensibilidad o reacciones alérgicas tales como picor en todo el cuerpo, urticaria, enrojecimiento de la piel o erupción, dígaselo a su médico inmediatamente o acuda a un servicio de urgencias.
- Usted podría padecer infecciones con más facilidad. Si presenta una nueva infección o nota cualquier novedad o un cambio repentino en su forma de pensar, su equilibrio, fuerza, forma de hablar, de caminar o en la visión, póngase en contacto con su médico. Él/ella decidirá si debe controlarle el tratamiento o si es necesario que deje de administrárselo.
- Si padece un cáncer mientras está en tratamiento, póngase en contacto con su médico, que decidirá si es necesario que deje de administrarse Raptiva.
- Si desarrolla signos y síntomas asociados con anemia (una disminución en los glóbulos rojos que puede causar palidez de piel, debilidad o ahogo) mientras está en tratamiento, contacte con su médico quien decidirá si es necesario que deje de administrárselo.
- Si presenta alguno de los signos y síntomas asociados a un descenso de las plaquetas, tales como sangrado frecuente de las encías, moratones o puntitos rojos en la piel, comuníquese a su médico inmediatamente. Él/ella decidirá si debe controlarle el tratamiento o si es necesario que deje de administrarse Raptiva.
- Algunos pacientes tuvieron reacciones, incluyendo dolor de cabeza, fiebre, náuseas y vómitos en los dos días siguientes a cada una de las dos primeras inyecciones. Dichas reacciones, en general, fueron leves o moderadas. Si nota que cualquiera de estas reacciones no desaparece después de la segunda inyección, comuníquese a su médico.
- Si interrumpe el tratamiento con Raptiva (esto afecta especialmente a aquellos pacientes que no responden al tratamiento), su psoriasis puede empeorar significativamente. Su médico podrá decidir controlarle y proporcionarle el tratamiento apropiado.
- Si nota un empeoramiento de su psoriasis o presenta artritis, informe a su médico. Él/ella decidirá si debe interrumpir el tratamiento con Raptiva o continuar el tratamiento bajo una estrecha observación.
- Si le van a vacunar, consulte con su médico. No debe recibir ciertos tipos de vacunas durante el tratamiento con Raptiva. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Raptiva 8 semanas antes de una vacuna.
- Si su peso cambia de forma inesperada, póngase en contacto con su médico. Él/ella calculará la dosis correcta de acuerdo con su nuevo peso.

Comunique a su médico si tiene alguna enfermedad del riñón o del hígado.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Consulte a su médico si tiene previsto vacunarse (véase “Tenga especial cuidado con Raptiva”).

Mientras esté en tratamiento con Raptiva, puede ser más vulnerable a las infecciones (véase “Tenga especial cuidado con Raptiva”); este efecto podría verse potenciado por otros medicamentos que se utilizan para el tratamiento para la psoriasis y que también le hacen más vulnerable a las infecciones.

Informe a su médico si está recibiendo otros tratamientos para tratar la psoriasis.

Raptiva puede utilizarse en combinación con corticoides tópicos.

Embarazo

No se sabe si Raptiva puede causar daño a su bebé si está embarazada ni si puede afectar a su capacidad para quedarse embarazada. Por tanto, si está embarazada, consulte a su médico inmediatamente.

Si es una mujer en edad de tener hijos, es recomendable que no se quede embarazada y que use métodos anticonceptivos adecuados mientras use Raptiva.

Lactancia

Es posible que el efalizumab se excrete en la leche humana. Si está dando el pecho, su médico le aconsejará si debe interrumpir el periodo de lactancia o suspender Raptiva durante dicho periodo .

Conducción y uso de máquinas

No es de esperar que el uso de Raptiva afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. CÓMO USAR RAPTIVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Raptiva indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Dosis para adultos (18-64 años) y ancianos (≥ 65 años)

La dosis habitual es una inyección única inicial de 0,7 mg/kg seguida por inyecciones de 1,0 mg/kg, una vez por semana. Su médico le indicará cuánto debe inyectarse. La duración del tratamiento es de 12 semanas. El tratamiento puede continuar sólo en los pacientes que responden al mismo; su médico comentará con usted su grado de respuesta al tratamiento.

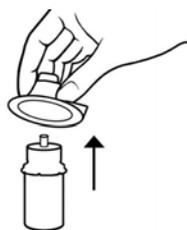
Forma y vía de administración

Raptiva se inyecta justo debajo de la piel (subcutáneo). Es para un solo uso. La inyección puede administrársela usted mismo u otra persona, por ejemplo un miembro de su familia o su médico. Debe seguir poniéndose las inyecciones de Raptiva durante el tiempo que le indique su médico.

El vial de polvo está diseñado para reconstituirlo (mezclarlo) con el disolvente.

Si administra usted Raptiva, lea detenidamente las siguientes instrucciones y sígalas paso a paso:

- Lávese las manos. Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.
- Saque Raptiva de la nevera y coloque sobre una superficie limpia todo lo que vaya a necesitar:
 - un vial con el polvo de Raptiva
 - una jeringa precargada de disolvente
 - un adaptador EasyMIX para la reconstitución
 - dos torundas de algodón empapadas en alcohol
 - una aguja para la inyección subcutánea, y
 - un recipiente para material desechable
- Quite la tapa protectora del vial de Raptiva y de la jeringa precargada de disolvente. Limpie la parte superior del vial con una torunda empapada en alcohol.
- Sujetando la cubierta exterior del EasyMIX, retire con cuidado y elimine la lámina protectora utilizando la lengüeta. Así, aparecerá una punta de plástico que debe usarse para perforar el vial. No toque esta parte.
- Sujetando la cubierta exterior del EasyMIX, colóquelo en la parte superior del vial y apriete hacia abajo para que la punta de plástico perfora el tapón de goma del vial.
- Asegúrese de que el adaptador EasyMIX está firmemente sujeto al vial antes de retirar la cubierta exterior.



- Retire la tapa que cubre la punta de la jeringa precargada.

- Clave la jeringa precargada con el disolvente al adaptador EasyMIX con un movimiento de “empujar y girar”.

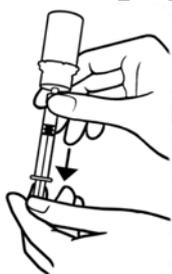


- Muy despacio empuje el émbolo de la jeringa para inyectar todo el disolvente en el vial de Raptiva.
- Sin retirar la jeringa, gire suavemente el vial para disolver el medicamento en el disolvente.

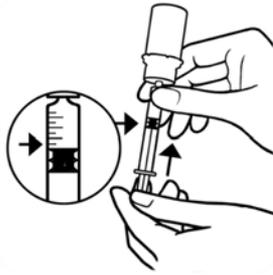


No lo agite (la agitación causaría espuma en la solución de Raptiva). Generalmente la reconstitución requiere menos de 5 minutos. Una vez el polvo se ha disuelto, compruebe el color y las partículas de la solución resultante. La solución reconstituida debe ser transparente o amarillo pálido y no debe contener partículas. No deben añadirse otros medicamentos a la solución de Raptiva, ni debe reconstituirse Raptiva con otros disolventes.

- Invierta el vial con la jeringa todavía clavada. Extraiga despacio la solución del vial a la jeringa, sacando más cantidad de la dosis que necesita. En el vial puede quedar algo de espuma o burbujas. Manteniendo la aguja clavada en el vial, compruebe si la jeringa tiene burbujas de aire
- Golpee suavemente la jeringa para hacer que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa.



- Empuje suavemente el émbolo hasta que en la jeringa quede la dosis que debe administrarse. Esto, además, empujará las burbujas fuera de la jeringa y dentro del vial. En caso de que extraiga demasiada cantidad de Raptiva al vial, simplemente repita el proceso de extracción y continúe.



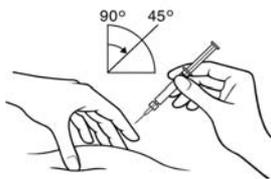
- Compruebe que tiene la dosis correcta, entonces retire la jeringa del adaptador EasyMIX con un movimiento de “girar y tirar”.

Ahora está preparado/a para clavar la aguja de inyección.

- Coja la aguja de inyección y sin quitarle la protección, enrósquela con cuidado en la punta de la jeringa.

Ahora está preparado/a para seleccionar y preparar su lugar de inyección. Su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe ponerse la inyección. Las zonas para la auto-administración incluyen las nalgas, el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Deben rotarse las zonas de inyección.

- Limpie la zona elegida con un algodón embebido de alcohol. Retire la cubierta de la aguja de inyección.
- Inyecte la solución inmediatamente tal y como se detalla a continuación: Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos. Inyecte bajo la piel, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Tire del émbolo hacia atrás muy lentamente. Si entra sangre en la jeringa, la aguja ha penetrado en un vaso sanguíneo. No se inyecte, retire la aguja y repita el procedimiento de inyección. Inyecte la solución presionando suavemente sobre el émbolo. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución. Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel con un algodón embebido de alcohol realizando un movimiento circular.



- Deseche todo el material: Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente todas las agujas y envases de vidrio vacíos en la caja que se suministra. Debe desecharse cualquier porción de la disolución no utilizada.

Si usa más Raptiva del que debiera

Si se ha inyectado más dosis de Raptiva que la recomendada por su médico, comuníquese a su médico o farmacéutico. Se recomienda que sea vigilado para ver si aparecen síntomas o signos de efectos adversos y que se le administre inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

Si olvidó usar Raptiva

No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Póngase en contacto con su médico si se olvida de ponerse 2 ó más inyecciones de Raptiva.

Si interrumpe el tratamiento con Raptiva

Si interrumpe el tratamiento con Raptiva sin sustituirlo por otro tratamiento, su psoriasis puede empeorar significativamente. (Véase “Tenga especial precaución con Raptiva”).

En caso de que necesite volver a tratarse con Raptiva, debe seguir las instrucciones de su médico. El re-tratamiento puede asociarse a una respuesta a Raptiva inadecuada o inferior a la observada en los periodos de tratamiento previos. El tratamiento debe continuar sólo cuando se observa una respuesta adecuada. Su médico le recomendará lo que debe hacer si se observa una respuesta insuficiente al tratamiento o un empeoramiento de la enfermedad (Véase también “Tenga especial cuidado con Raptiva”).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Raptiva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos descritos en esta sección se presentan con una estimación de la frecuencia con la que pueden aparecer. Para ello, se ha utilizado la siguiente clasificación:

- Muy frecuentes: Efectos adversos que pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 pacientes;
- Frecuentes: Efectos adversos que pueden ocurrir en entre 1 y 10 de cada 100 pacientes;
- Poco frecuentes: Efectos adversos que pueden ocurrir en entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes;
- Raros: Efectos adversos que pueden ocurrir en entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes;
- Muy raros: Efectos adversos que pueden ocurrir en menos de 1 de cada 10.000 pacientes;

Raptiva puede causar síntomas parecidos a los de la gripe, leves o moderados, incluyendo dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, dolores musculares y ocasionalmente fiebre en las 48 horas siguientes a la inyección de Raptiva. Estos síntomas son muy frecuentes y suelen ocurrir tras las dos primeras inyecciones, para disminuir con el uso continuado. Si alguno de estos síntomas es intenso o duradero, debe comunicárselo a su médico. En los ensayos clínicos, fueron poco frecuentes los efectos adversos visibles en la zona de inyección y el dolor en la zona de inyección.

Póngase en contacto con su médico o acuda a un servicio de urgencias e interrumpa inmediatamente el tratamiento con Raptiva si:

- Nota hipersensibilidad o reacciones alérgicas graves, tales como la anafilaxia. Los síntomas de una reacción alérgica son frecuentes y generalmente incluyen picor en todo el cuerpo, urticaria, enrojecimiento de la piel o erupción. La anafilaxia es una reacción alérgica más grave que puede conllevar mareo, vómitos, presión arterial baja, y dificultad para respirar. Se necesita atención médica urgente puesto que las reacciones alérgicas potencialmente podrían suponer un peligro de muerte.
- Nota síntomas de tener las plaquetas bajas, tales como sangrado de las encías, moratones o puntitos rojos en la piel. Estos síntomas son poco frecuentes.
- Nota signos de trastornos nerviosos tales como hormigueo o aparición de debilidad en piernas o brazos o cualquier novedad o un cambio repentino en su forma de pensar, su equilibrio, fuerza, forma de hablar, de caminar o en la visión.
- Nota dolor de cabeza agudo acompañado de rigidez de nuca. Esto puede producirse raramente, en particular al inicio del tratamiento.
- Es diagnosticado de cáncer.
- Presenta una erupción cutánea difusa o ampollas dentro de su boca.

Comuníquelo a su médico y comente con él su estado general de salud si nota algo de lo siguiente:

- Dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor de cabeza, vómitos, debilidad, fatiga o erupción. Estos efectos adversos frecuentes no se han asociado claramente a Raptiva pero se han observado durante su uso. Su médico puede decidir vigilarle más de cerca y hacerle algunos análisis de sangre.

- Fiebre, o si cree que tiene una infección. Raptiva actúa sobre el sistema inmunológico, lo que puede aumentar potencialmente el riesgo de enfermedades infecciosas o puede reactivar infecciones antiguas. Las infecciones son muy frecuentes.
- Una recidiva o brote o franco empeoramiento de la psoriasis o placas psoriásicas rojas, inflamadas, que puede acompañarse de hinchazón de los brazos o piernas o inflamación de las articulaciones, especialmente tras interrumpir el tratamiento con Raptiva. Estos efectos adversos son frecuentes.
- Ahogo o problemas respiratorios persistentes.
- Signos de parálisis facial generalmente en un lado de la cara (como debilidad de los músculos de la cara, goteo de saliva y dificultad para succionar líquidos) posiblemente precedido de dolor en la zona del oído. Generalmente los pacientes con parálisis facial se recuperan en pocas semanas sin tratamiento específico.

Pueden alterarse ciertas pruebas de laboratorio tales como el número de glóbulos blancos o de glóbulos rojos (incluyendo los leucocitos y linfocitos), así como los valores de la fosfatasa alcalina y ALT (determinaciones del análisis de sangre). Estos cambios, que pueden asociarse al uso de Raptiva, generalmente sólo se detectan mediante análisis de sangre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE RAPTIVA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No use Raptiva después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice Raptiva si observa que la solución no es límpida o contiene partículas.

Para mantener la esterilidad, Raptiva debe utilizarse inmediatamente tras la primera apertura y reconstitución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Raptiva

- El principio activo es efalizumab, cada vial contiene una dosis de 125 mg de efalizumab.
- Los demás componentes son polisorbato 20, histidina, hidrocloreto de histidina monohidrato y sacarosa.
- Cada jeringa precargada de disolvente contiene suficiente agua para inyección para reconstituir la solución inyectable.

Aspecto del producto y tamaño del envase

Raptiva se presenta como un polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo es una masa blanca o blanquecina y el disolvente es un líquido incoloro. El producto se suministra en envases de 1 vial de polvo, 1 jeringa precargada de disolvente, 1 adaptador EasyMIX para la reconstitución y 1 aguja para

la inyección, envases de 4 viales de polvo, 4 jeringas precargadas de disolvente, 4 adaptadores EasyMIX para la reconstitución y 4 agujas para la inyección, y en envases de 12 viales de polvo, 12 jeringas precargadas de disolvente, 12 adaptadores EasyMIX para la reconstitución y 12 agujas para la inyección. Puede que no todos los tamaños de envase estén disponibles en cada país.

Titular de la autorización de comercialización

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Zděbradská 72
CZ-251 01 Říčany- Jazlovice
Tel. +420 323619211

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este prospecto ha sido aprobado en

Medicamento con autorización anulada