

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Raptiva 100 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient une quantité extractible de 125 mg d'efalizumab.

La reconstitution avec le solvant permet d'obtenir une solution dont la concentration est de 100 mg/ml d'efalizumab.

L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit sur lignée cellulaire CHO (Chinese Hamster Ovary) génétiquement modifiée. L'efalizumab est une immunoglobuline de type IgG1 kappa contenant des séquences humaines pour les régions constantes et des séquences murines pour les régions hypervariables des chaînes légères et lourdes.

Excipients : 2,5 mg de polysorbate 20 ; 3,55 mg d'histidine ; 5,70 mg de chlorhydrate d'histidine monohydraté ; 102.7 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est une pastille blanche à blanc cassé.
Le solvant est un liquide incolore limpide.

Le pH de la solution reconstituée se situe entre 5,9 et 6,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère chronique, qui n'ont pas répondu, sont intolérants ou présentent une contre-indication à d'autres traitements systémiques tels que la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie (voir rubrique 5.1 – efficacité clinique).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Raptiva doit être mis en œuvre par un médecin spécialisé en dermatologie.

Le traitement débute par une injection unique de 0,7 mg/kg de poids corporel, suivie d'injections hebdomadaires de 1,0 mg/kg de poids corporel (la dose maximale injectée en une seule fois ne doit pas dépasser 200 mg). Le volume à injecter doit être calculé de la façon suivante :

Dose	Volume à injecter pour 10 kg de poids corporel
Dose initiale (injection unique) : 0,7 mg/kg	0,07 ml
Doses suivantes : 1 mg/kg	0,1 ml

La durée du traitement est de 12 semaines. Celui-ci doit être poursuivi uniquement chez les patients répondeurs (état du patient bon ou amélioré selon l'évaluation du médecin – critère PGA). Pour les modalités d'arrêt de traitement, voir rubrique 4.4.

Enfant et adolescent (< 18 ans)

L'utilisation de Raptiva n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de données de sécurité et d'efficacité insuffisantes.

Sujet âgé (≥ 65 ans)

La posologie et le schéma d'administration chez le sujet âgé doivent être identiques à ceux préconisés chez l'adulte (voir également rubrique 4.4).

Insuffisant rénal ou hépatique

En l'absence d'études menées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, Raptiva doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients.

Mode d'administration

Raptiva s'administre par voie sous-cutanée. Les sites d'injection doivent être alternés. Pour les instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6.

Le médecin proposera aux patients de pratiquer eux-mêmes les injections de Raptiva, après une formation aux techniques de reconstitution et d'injection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'efalizumab ou à l'un des excipients.

Antécédents d'affection maligne.

Tuberculose active ou autres infections graves.

Patients présentant exclusivement ou de façon prédominante les formes suivantes de la maladie : psoriasis en gouttes, érythrodermique ou pustuleux.

Immunodéficience.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur le système immunitaire

a) Infections

Raptiva est un agent immunosuppresseur sélectif qui modifie la fonction lymphocytaire T et peut modifier les mécanismes de résistance aux infections. Il peut être responsable d'une augmentation des risques d'infection ou de formes plus graves d'infection, de type tuberculose, et de la réactivation d'infections latentes, chroniques, par exemple d'une infection par le virus JC.

Les patients développant une infection au cours d'un traitement par Raptiva doivent être surveillés et, selon la gravité de l'infection, le traitement par Raptiva doit être arrêté. En cas d'antécédents d'infections cliniquement significatives et répétées, Raptiva doit être utilisé avec précaution.

L'utilisation de Raptiva peut être associée à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Un cas d'infection par le virus JC à l'origine d'une LEMP a été rapporté dans le cadre de la surveillance post-commercialisation chez un patient atteint de psoriasis et traité par Raptiva. (voir rubrique 4.8) Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (tels que troubles cognitifs, troubles visuels, hémiparésie, altérations de l'état mental ou modifications du comportement). En cas de suspicion d'une LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Le clinicien devra examiner le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et, le cas échéant, si ces symptômes peuvent suggérer une LEMP. Au moindre doute, des examens complémentaires, notamment une IRM avec de préférence un produit de contraste, une recherche de l'ADN du virus JC dans le prélèvement de liquide céphalorachidien (LCR), ainsi que des examens neurologiques répétés doivent être envisagés. Il est conseillé aux patients d'informer de leur traitement leur entourage ou les personnes susceptibles de les prendre en charge dans leur traitement, car ces derniers pourraient remarquer des

symptômes dont le patient pourrait ne pas être conscient. Si un patient développe une LEMP, l'administration de Raptiva doit être définitivement arrêtée.

b) Vaccinations

Peu de données sont disponibles sur les effets d'une vaccination. Chez les patients traités par Raptiva, il peut être observé un taux d'anticorps résultant d'une primo-vaccination plus bas que chez les sujets non traités, mais la signification clinique en est inconnue. Les patients ne doivent recevoir ni vaccins vivants ni vaccins vivants atténués lors d'un traitement par Raptiva. Le traitement par Raptiva doit être interrompu 8 semaines avant la vaccination et peut être repris 2 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.5).

c) Affections malignes et syndromes lymphoprolifératifs

On ignore à ce jour si Raptiva est susceptible ou non d'augmenter le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs ou d'autres affections malignes chez les patients psoriasiques. Le traitement par Raptiva doit être interrompu si le patient sous traitement développe une affection maligne (voir rubriques 4.3 et 4.8).

En l'absence d'études évaluant l'association de Raptiva avec les médicaments immunosuppresseurs systémiques utilisés dans le psoriasis, de telles associations ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.5).

Anémie hémolytique immunologique

Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des cas isolés d'anémie hémolytique sévère ont été rapportés au cours de traitements par Raptiva. Le traitement par Raptiva doit alors être arrêté.

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie peut survenir au cours d'un traitement par Raptiva et être associée à des signes cliniques tels que : ecchymoses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux spontanés. La survenue de ces manifestations nécessite un arrêt immédiat du traitement par efalizumab, un contrôle de la numération plaquettaire et l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique approprié (voir rubrique 4.8).

Une numération plaquettaire est recommandée à l'instauration du traitement, puis régulièrement pendant le traitement. Elle sera contrôlée de manière rapprochée en début de traitement (par exemple, tous les mois), puis de façon plus espacée lorsque le traitement est poursuivi (par exemple, tous les 3 mois).

Polyradiculonévrite inflammatoire

Des cas de polyradiculonévrite inflammatoire ont été rapportés chez des patients traités par Raptiva depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Les patients ont guéri après l'arrêt du traitement par Raptiva. Raptiva devra donc être arrêté une fois confirmé le diagnostic de polyradiculonévrite inflammatoire.

Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques

Comme pour tout produit recombinant, Raptiva est potentiellement immunogénique. Par conséquent, en cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction allergique grave, le traitement par Raptiva doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être mis en œuvre (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Arthrite

Des cas d'arthrite ont été observés au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement par Raptiva. Il est recommandé d'arrêter le traitement par Raptiva en cas de survenue d'une arthrite.

Psoriasis

Au cours du traitement par Raptiva, des cas d'aggravation du psoriasis, notamment des formes pustuleuses, érythrodermiques ou en gouttes, ont été observés (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas, il est recommandé d'arrêter le traitement par Raptiva.

L'arrêt du traitement peut entraîner une rechute ou une aggravation du psoriasis en plaques (par exemple : psoriasis érythrodermique et psoriasis pustuleux), surtout chez les patients qui ne répondent

pas au traitement. Il ne semble pas qu'une diminution progressive de la dose ou de la fréquence d'administration présente un bénéfice

Arrêt du traitement

La prise en charge des patients arrêtant leur traitement par Raptiva implique une surveillance étroite. En cas de rechute ou d'aggravation de la maladie, de même que chez les non-répondeurs qui arrêtent Raptiva, le médecin traitant doit instaurer le traitement du psoriasis le plus approprié.

Si une reprise du traitement par Raptiva est indiquée, on suivra les mêmes recommandations que celles décrites à la rubrique Posologie et mode d'administration. Dans le cas d'une reprise du traitement, une réponse à Raptiva plus faible ou insuffisante par rapport aux périodes de traitement antérieures peut être observée. Le traitement doit être poursuivi uniquement chez les patients présentant une réponse adéquate au traitement.

Populations particulières

Les données disponibles n'ont pas permis d'identifier de différences particulières en termes de sécurité et d'efficacité, que le patient traité soit âgé (≥ 65 ans) ou jeune. Dans la mesure où l'incidence des infections est plus élevée dans la population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement chez ces patients.

En l'absence d'études chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, Raptiva doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.8 pour les effets sur la fonction hépatique).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec Raptiva.

Peu de données sont disponibles sur les effets d'une vaccination chez les patients recevant Raptiva. Les réponses immunitaires, pendant et après traitement par Raptiva, ont été étudiées chez 66 patients atteints d'une forme modérée de psoriasis en plaques au cours d'un essai. Chez les patients sous traitement, le phénomène d'immunisation consécutif au rappel d'anatoxine tétanique était préservé. Après 35 jours de traitement par Raptiva, le pourcentage de patients traités par efalizumab, présentant des tests cutanés positifs à *Candida*, était significativement inférieur à celui du groupe placebo. La production d'anticorps en réaction à un nouvel antigène expérimental (OX174) était réduite pendant le traitement par Raptiva, mais a commencé à se normaliser 6 semaines après l'arrêt du traitement par Raptiva. Il n'a pas été démontré d'induction de phénomène de tolérance. L'administration d'un vaccin anti-pneumococcique 6 semaines après l'arrêt du traitement par Raptiva a montré des résultats normaux. Chez les patients traités par Raptiva, il peut être observé un taux d'anticorps résultant d'une primo-vaccination plus bas que chez les sujets non traités, mais la signification clinique en est inconnue.

Les patients ne doivent recevoir ni vaccins vivants ni vaccins vivants atténués lors d'un traitement par Raptiva (voir rubrique 4.4).

Etant donné le mécanisme d'action de l'efalizumab, ses effets sur le système immunitaire peuvent être accentués par les immunosuppresseurs systémiques généralement utilisés dans le traitement du psoriasis (voir rubrique 4.4).

Raptiva a été utilisé en association avec des dermocorticoïdes chez des patients psoriasiques, sans provoquer de réactions indésirables, ni montrer de bénéfice significatif du traitement combiné par rapport au traitement par efalizumab en monothérapie.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il est établi que les immunoglobulines traversent généralement la barrière placentaire. Il n'existe pas de données appropriées concernant l'utilisation de l'efalizumab chez la femme enceinte. Des études chez l'animal montrent une altération de la fonction immunitaire chez la progéniture (voir rubrique 5.3).

Les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Raptiva.

Les femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception appropriée pendant le traitement.

Allaitement

Le passage de l'efalizumab dans le lait maternel n'a pas été étudié, mais les immunoglobulines sont généralement excrétées dans le lait maternel. De plus, il a été montré qu'un anticorps analogue de l'efalizumab était excrété dans le lait de souris. Les femmes ne doivent pas allaiter lors du traitement par Raptiva.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

D'après le mécanisme d'action pharmacologique de l'efalizumab, l'utilisation de Raptiva ne devrait pas influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule, ni à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables symptomatiques les plus fréquents, observés lors du traitement par Raptiva, étaient des symptômes pseudo-grippaux aigus, dose-dépendants et d'intensité légère à modérée, tels que des maux de tête, une fièvre, des frissons, des nausées et des myalgies. Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, ces effets ont été observés chez approximativement 41 % des patients traités par Raptiva et 24 % des patients traités par placebo sur une durée de traitement de 12 semaines. Après l'instauration du traitement et à partir de la troisième semaine d'injection, leur fréquence devenait comparable à celle observée dans le groupe placebo.

Des anticorps anti-efalizumab ont été détectés chez seulement 6 % des patients. Chez ce petit nombre de patients, aucune différence n'a été observée sur les plans pharmacocinétique et pharmacodynamique, de même qu'en termes d'événements indésirables cliniquement significatifs ou d'efficacité clinique.

Les événements indésirables observés dans l'ensemble de la population des essais cliniques avec Raptiva sont énumérés ci-dessous (termes préconisés) selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classification par appareil/système	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)	Très rare (<1/10.000)	Non connu
Infections et infestations						Méningite aseptique* Infections graves* Infection par le virus JC à l'origine d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hyperleucocytose et hyperlymphocytose		Thrombocytopénie			Anémie hémolytique immuno-logique*

Affections du système immunitaire		Réactions d'hyper-sensibilité				
Affections du système nerveux			Paralysie faciale (paralysie faciale de Bell)			Polyradiculonévrite inflammatoire*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Pneumonie interstitielle*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Psoriasis	Urticaire			Erythème polymorphe*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Arthrite/ arthrite psoriasique (aggravation/poussée)				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes pseudo-grippaux, incluant fièvre, maux de tête, frissons, nausées et myalgies	Douleurs dorsales Asthénie	Réactions au site d'injection			
Investigations		Elévation des phosphatases alcalines Elévation des ALAT				

* Evénements identifiés après commercialisation.

Le profil de tolérance de la population cible, telle que définie à la rubrique 4.1, est comparable à celui décrit ci-dessus de l'ensemble de la population traitée lors du développement clinique de Raptiva.

La fréquence des événements indésirables observés dans une cohorte de 158 patients atteints de psoriasis modéré à sévère, lors d'une utilisation au long cours de Raptiva à la dose de 1 mg/kg/semaine pendant 108 semaines, n'était pas significativement différente de celle rapportée lors d'une exposition de 12 semaines à Raptiva. Au delà de 12 semaines, les données de tolérance concernant la population cible ne sont pas encore disponibles.

Informations complémentaires

Exposition de longue durée :

Une analyse effectuée après administration au long cours dans une cohorte de 339 patients atteints de psoriasis modéré à sévère recevant Raptiva à la dose de 1 mg/kg/semaine, dont 166 étaient traités depuis plus de 2 ans et jusqu'à 3 ans, n'a pas révélé en ce qui concerne la fréquence des événements indésirables de différence significative par rapport à une exposition de 12 semaines à Raptiva.

Hyperleucocytose et hyperlymphocytose : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo et d'études cliniques à long terme, 40 à 50 % des patients ont développé une hyperlymphocytose asymptomatique et se prolongeant durant le traitement par Raptiva. Les valeurs se situaient entre 2,5 et 3,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Le nombre de lymphocytes s'est normalisé après arrêt du traitement. Une légère augmentation en valeur absolue des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles a également été observée, mais chez une proportion plus faible de patients.

Thrombocytopénie : Les données de tolérance provenant de 3.291 patients traités par Raptiva font état au moment de la délivrance de l'AMM de 9 cas (0,3 %) de thrombocytopénie avec moins de 52.000 cellules par µl. Quatre de ces patients présentaient une thrombocytopénie symptomatique. Sur la base des résultats disponibles de numération plaquettaire, la diminution du nombre de plaquettes débutait entre la 8ème et la 12ème semaine après la première dose de Raptiva chez 5 patients, mais elle se produisait plus tardivement chez les autres patients. Chez un patient, une thrombocytopénie est survenue 3 semaines après l'arrêt du traitement. Lors du traitement au long cours jusqu'à 3 ans a été observée une légère baisse progressive des numérations plaquettaires moyennes à l'intérieur des limites de la normale. Dans la même population, deux cas de thrombocytopénie sévère (0,6 %) d'installation rapide ont été observés (voir rubrique 4.4).

Psoriasis : Durant les 12 premières semaines des études cliniques contrôlées versus placebo, le taux d'événements indésirables de type psoriasique était de 3,2 % chez les sujets traités par Raptiva et de 1,4 % chez les patients traités par placebo. Sur 3.291 patients enregistrés dans la base de données de tolérance, 39 patients présentaient un psoriasis érythrodermique ou pustuleux (1,2 %). Celui-ci apparaissait, dans 17 cas, après l'arrêt du traitement par Raptiva, et dans 22 cas, pendant le traitement. La majorité de ces cas (16/22) survenant en cours de traitement ont été observés chez des patients non-répondeurs. Les cas survenant après l'arrêt du traitement ont été observés à la fois chez les répondeurs et les non-répondeurs.

Arthrite/arthrite psoriasique : Dans les 12 premières semaines des études cliniques contrôlées versus placebo, une arthrite et une aggravation ou une poussée d'arthrite ont été observées chez 1,8 % des patients traités par Raptiva et des patients traités par placebo. Dans ces études, l'incidence des autres types d'événements indésirables liés à l'arthrite était comparable pour les deux groupes, Raptiva et placebo.

Symptômes pseudo-grippaux : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, le pourcentage des patients ayant rapporté des symptômes pseudo-grippaux, tels que des maux de tête, des frissons, une fièvre, des nausées et des myalgies, était de 20 % supérieur à celui du groupe placebo. Ce pourcentage était plus important à la première injection ; il diminuait de plus de 50 % après la seconde injection, pour atteindre ensuite un pourcentage comparable à celui des patients traités par placebo. Les maux de tête ont été le symptôme pseudo-grippal le plus fréquent. Aucun de ces événements n'était grave et moins de 5 % d'entre eux ont été considérés comme sévères. Au total, moins de 1 % des patients ont arrêté le traitement en raison de symptômes pseudo-grippaux aigus.

Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, le pourcentage de patients présentant un événement indésirable évocateur d'une réaction d'hypersensibilité, comme une urticaire, une éruption cutanée ou des réactions allergiques, était légèrement plus élevé dans le groupe traité par Raptiva (8 %) que dans le groupe placebo (7 %) (voir rubrique 4.4). Le traitement au long cours n'a pas entraîné d'augmentation du taux d'événements indésirables liés à une hypersensibilité.

Élévation des phosphatases alcalines : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, environ 4,5 % des patients ont présenté une élévation prolongée des phosphatases alcalines au décours du traitement par Raptiva, contre 1 % des patients dans le groupe placebo. Les valeurs se situaient entre 1,5 et 3 fois la LSN et se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

Élévation des transaminases (ALAT) : Environ 5,7 % des patients ont présenté une élévation des ALAT lors du traitement par Raptiva contre 3,5 % dans le groupe placebo. Tous les cas étaient

asymptomatiques et les valeurs supérieures à 2,5 fois la LSN n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe traité par Raptiva que dans le groupe placebo. Les valeurs se sont normalisées à l'arrêt du traitement.

Infections : D'autres traitements modifiant la fonction lymphocytaire T ont été associés à une majoration du risque d'infection grave. Au cours des études cliniques contrôlées versus placebo, le taux d'infection était de 27,3 % dans le groupe Raptiva contre 24,0 % dans le groupe placebo. Dans l'étude IMP 24011, le taux d'infection de la population cible était de 25,7 % dans le groupe Raptiva contre 22,3 % dans le groupe placebo.

Au cours des études cliniques contrôlées et non contrôlées jusqu'à 12 semaines (cohorte de courte durée de l'analyse de tolérance groupée), l'incidence globale des infections graves était de 2,8 pour 100 patients-années dans le groupe Raptiva contre 1,4 pour 100 patients-années dans le groupe placebo. Les infections graves les plus fréquentes étaient la pneumonie, la cellulite, des infections non précisées et la septicémie. Dans la cohorte de plus longue durée, l'incidence des infections graves était de 1,8 pour 100 années-patients (voir rubrique 4.4).

Une infection par le virus JC à l'origine d'une LEMP a été rapportée dans le cadre de la surveillance post-commercialisation chez un patient atteint de psoriasis recevant Raptiva (voir rubrique 4.4).

Effets de classe

Néoplasies bénignes et malignes : Une majoration de la fréquence des affections malignes est associée aux traitements agissant sur le système immunitaire. Au cours des études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence des affections malignes (dont la majorité étaient des cancers de la peau non mélanomateux) dans le groupe Raptiva était comparable à celle du groupe placebo. De plus, l'incidence de tumeurs spécifiques chez les patients traités par Raptiva correspondait à celle observée dans les populations psoriasiques de référence.

Aucune majoration du risque d'apparition d'affections malignes n'a été mise en évidence dans le temps, à l'exception des cancers de la peau non mélanomateux (respectivement 0,3 contre 0,9 pour 100 patients-années dans les traitements à court terme et à long terme). (Voir rubrique 4.4).

Polyradiculonévrite inflammatoire : Des cas isolés ont été observés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Une étude clinique a été conduite chez des sujets exposés à des doses plus élevées d'efalizumab (jusqu'à 10 mg/kg par voie intraveineuse). Au cours de cette étude, un sujet ayant reçu une dose de 3 mg/kg par voie intraveineuse a présenté une hypertension, des frissons et une fièvre le jour de l'administration du produit, ce qui a nécessité une hospitalisation. Un autre sujet a présenté des vomissements sévères après l'administration d'une dose de 10 mg/kg d'efalizumab par voie intraveineuse, entraînant également une hospitalisation. L'évolution a été favorable sans séquelle dans les deux cas. Des doses hebdomadaires allant jusqu'à 4 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 10 semaines ont été administrées sans effet toxique.

Il n'existe pas d'antidote à Raptiva, ni de traitement spécifique connu pour un surdosage avec Raptiva, en dehors de l'arrêt du traitement et la surveillance des patients. En cas de surdosage, une surveillance médicale attentive du patient est recommandée, ainsi que la mise en œuvre immédiate d'un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA21.

Mécanisme d'action

L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie spécifiquement à la sous-unité CD11a du LFA-1 (antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire), une protéine de surface des leucocytes.

Par ce mécanisme, l'efalizumab inhibe la liaison de LFA-1 à ICAM-1, interférant ainsi avec l'adhésion des lymphocytes T aux autres types de cellules. En effet, LFA-1 est présent à la surface des lymphocytes T activés et ICAM-1 est surexprimé à la surface des cellules endothéliales et des kératinocytes dans les plaques de psoriasis. En inhibant la liaison de LFA-1 à ICAM, l'efalizumab peut atténuer les signes et les symptômes du psoriasis en inhibant plusieurs étapes de la cascade immunologique.

Effets pharmacodynamiques

Au cours d'études où l'efalizumab était administré à une dose initiale de 0,7 mg/kg, suivie d'une dose hebdomadaire de 1,0 mg/kg pendant 11 semaines, il a été montré que l'efalizumab réduisait l'expression du CD11a sur les lymphocytes T circulants jusqu'à environ 15 - 30 % des valeurs initiales avant administration, et saturait les sites de liaison au CD11a en réduisant à moins de 5 % des valeurs initiales le nombre de sites disponibles. L'effet maximal était observé 24 à 48 h après la première dose et était maintenu entre les injections hebdomadaires. Dans les 5 à 8 semaines suivant la 12^{ème} et dernière injection d'efalizumab administré à la dose de 1,0 mg/kg/semaine, le nombre de CD11a revenait à des valeurs comprises entre +25 % et -25 % des valeurs initiales.

Un autre marqueur pharmacodynamique, compatible avec le mécanisme d'action de l'efalizumab, était l'augmentation du nombre des leucocytes circulants observée sous traitement par efalizumab. Celle-ci se manifestait dans les 24 h suivant la première dose, restait élevée avec l'administration hebdomadaire et se normalisait après l'arrêt du traitement. L'augmentation la plus marquée concernait le nombre de lymphocytes circulants. Au cours des essais cliniques, le nombre moyen de lymphocytes était environ le double de la valeur initiale chez les patients recevant 1,0 mg/kg/semaine de Raptiva. Cette augmentation concernait les lymphocytes T CD4, T CD8, les lymphocytes B ainsi que les cellules tueuses (NK), bien que l'augmentation des cellules NK et des CD4 ait été moins marquée. Sous efalizumab à la dose de 1,0 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée, le nombre de lymphocytes est revenu aux valeurs initiales (± 10 %) dans les 8 semaines suivant la dernière administration.

Efficacité clinique

L'efficacité de Raptiva par rapport à d'autres traitements systémiques, chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère, n'a pas été évaluée par étude comparative directe. Les résultats disponibles sur 12 semaines de traitement dans différentes populations indiquent un taux de réponse PASI 75 de Raptiva versus placebo chez 22 % à 39 % des patients (voir tableau 2). Selon les données issues du développement clinique et de l'expérience à long terme, l'utilisation de Raptiva est recommandée chez les patients définis à la rubrique 4.1.

L'échec à un traitement systémique antérieur est défini par une réponse insuffisante (PASI < 50 ou état du patient insuffisamment amélioré – critère PGA) ou par une aggravation de la maladie, chez les patients traités, aux doses recommandées, pendant une durée suffisante pour évaluer la réponse à au moins chacun des 3 principaux traitements systémiques disponibles.

La tolérance et l'efficacité de Raptiva chez les patients atteints de formes modérées à sévères de psoriasis en plaques ont été prouvées au cours de cinq études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo à la dose recommandée (n=1.742). Aucune donnée comparant Raptiva à d'autres traitements systémiques du psoriasis n'est disponible. L'étude la plus importante IMP 24011 (n=793) concernait des patients (n=526) dont l'historique de traitement anti-psoriasique montrait qu'ils n'étaient pas contrôlés par au moins deux traitements systémiques, ne pouvaient pas les tolérer ou chez lesquels ceux-ci étaient contre-indiqués. Le critère principal d'évaluation de toutes ces études était le pourcentage de patients ayant une amélioration au moins égale à 75 % de leur score Psoriasis Area Severity Index (réponse PASI-75) par rapport à l'état initial, mesuré une semaine après un traitement de 12 semaines. Les critères secondaires incluaient le pourcentage de patients ayant un score d'atteinte minimale ou de blanchissement complet selon le score Overall Lesion Severity (OLS),

le pourcentage de patients avec une amélioration au moins égale à 50 % de leur score PASI (réponse PASI-50) par rapport à l'état initial après 12 semaines de traitement, le délai moyen d'amélioration du PASI dans le temps, l'amélioration de la qualité de vie selon le score Dermatology Life Quality Index (DLQI), l'évaluation des symptômes du psoriasis (PSA), les modifications de l'évaluation générale du médecin (PGA), les modifications de l'épaisseur des lésions selon le score PASI et les modifications de l'étendue des lésions.

Au cours des 5 études, les patients randomisés pour recevoir Raptiva ont présenté une réponse statistiquement supérieure à ceux du groupe placebo sur le critère principal d'évaluation. Ces résultats ont été confirmés chez les patients ne pouvant recevoir d'autres traitements systémiques (étude IMP 24011) (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1			
Critère principal d'évaluation : Proportion de patients avec une réponse PASI-75 après 12 semaines de traitement			
		Efalizumab ^a	
Population de patients Etude IMP 24011	Placebo	1,0 mg/kg/semaine	Effet du traitement [intervalle de confiance à 95 %]
Tous patients	4 % (n=264)	31 % (n=529) ^b	27% [22 %, 32 %]
Patients non contrôlés par au moins 2 traitements systémiques ou présentant une contre-indication ou une intolérance à ces traitements*	3 % (n=184)	30 % (n=342) ^b	27 % [21 %, 32 %]
^a les valeurs p comparent efalizumab au placebo en utilisant la régression logistique (score PASI initial, traitement antérieur du psoriasis et régions géographiques comme co-variables). ^b p<0,001. * selon l'historique de traitement anti-psoriasique			

Au cours des 5 études, les patients randomisés pour recevoir Raptiva présentaient une réponse statistiquement supérieure à ceux du groupe placebo sur le critère principal d'évaluation (réponse PASI-75) (voir tableau 2) et sur tous les critères secondaires d'évaluation.

Tableau 2			
Critère principal d'évaluation : Proportion de patients avec une réponse PASI-75 après 12 semaines de traitement			
Etude	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/semaine	Effet du traitement [intervalle de confiance à 95 %]
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 %]
IMP 24011*	4 % (n=264)	31 % (n=529) ^b	27 % [22 %, 32 %]
^a IMP 24011 : les valeurs p comparent efalizumab au placebo en utilisant la régression logistique (score PASI initial, traitement antérieur du psoriasis et régions géographiques comme co-variables). Les valeurs p comparent chaque groupe efalizumab au groupe placebo en utilisant le test exact de Fischer dans chaque étude. ^b p<0,001. * L'efalizumab utilisé dans l'étude est fabriqué par Genentech.			

Le délai de rechute (perte de 50 % et plus du bénéfice obtenu en termes de PASI) a été évalué au cours des études ACD2058g et IMP 24011 chez les patients considérés comme répondeurs (≥ 75 % d'amélioration de leur score PASI) après 12 semaines de traitement. Chez ces patients, la rechute survenait en moyenne entre le 58^{ème} et le 74^{ème} jour après la dernière injection. Dans l'étude IMP24011, environ la moitié (46,8 %) des répondeurs partiels (50 % à 74 % d'amélioration du score PASI, semblable à un bon score PGA) après 12 semaines de traitement par Raptiva ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 24.

Traitement au long cours :

Des données de traitement prolongé (au-delà de 12 semaines) ont été recueillies pour 4311 patients à l'occasion d'études en ouvert non contrôlées. Plus de 600 patients étaient traités depuis plus de 1 an, dont 166 traités depuis plus de 2 ans et jusqu'à 3 ans. Environ la moitié des patients traités depuis plus de 1 an étaient des répondeurs PASI 75 (les patients sortis d'étude ont été considérés comme non-répondeurs).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'efalizumab par voie sous-cutanée, les pics de concentration sérique sont atteints après 1 à 2 jours. Une comparaison avec les données relatives à la voie intraveineuse a montré une biodisponibilité moyenne d'environ 50 % à la dose recommandée de 1,0 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée.

Distribution

L'état d'équilibre était atteint lors de la 4^{ème} semaine. A la dose de 1,0 mg/kg/semaine (avec une dose initiale de 0,7 mg/kg la 1^{ère} semaine), la moyenne des valeurs en vallée des concentrations sériques de l'efalizumab étaient de 11,1 $\mu\text{g/ml} \pm 7,9$. Les volumes de distribution du compartiment central après injection unique par voie intraveineuse étaient de 110 ml/kg pour une dose de 0,03 mg/kg et de 58 ml/kg pour une dose de 10 mg/kg.

Biotransformation

Le métabolisme de l'efalizumab s'effectue par internalisation, puis dégradation intracellulaire, résultant soit de la liaison à la protéine de surface CD11a, soit d'endocytose. Les produits de dégradation

attendus sont des petits peptides et des acides aminés libres qui sont éliminés par filtration glomérulaire. Les enzymes du cytochrome P450 et les mécanismes de conjugaison n'interviennent pas dans le métabolisme de l'efalizumab.

Élimination

L'élimination de l'efalizumab est non linéaire et saturable (dose-dépendante). La clairance à l'équilibre est de 24 ml/kg/jour (comprise entre 5-76 ml/kg/jour) après une administration sous-cutanée de 1 mg/kg/semaine d'efalizumab.

La demi-vie d'élimination est d'environ 5,5-10,5 jours après une administration sous-cutanée de 1 mg/kg/semaine d'efalizumab. Le plateau à l'équilibre (Steady-State) est atteint en 25 jours (entre 13-35 jours). La covariable qui affecte le plus significativement la clairance de l'efalizumab est le poids.

Non-linéarité

L'efalizumab présente une pharmacocinétique non-linéaire dose-dépendante, qui peut s'expliquer par sa liaison spécifique saturable aux récepteurs de surface CD11a. Il est apparu que la clairance de l'efalizumab par le biais des récepteurs était saturée lorsque les concentrations sériques de l'efalizumab dépassaient 1 µg/ml.

Selon une analyse pharmacocinétique de la population, il a été déterminé que le poids affectait la clairance de l'efalizumab. Les covariables telles que le PASI initial, le nombre initial de lymphocytes ou l'âge affectaient très modérément la clairance, tandis que le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucune influence. La pharmacocinétique de l'efalizumab chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée. Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de l'efalizumab n'ont pas été étudiés.

Des anticorps anti-efalizumab ont été détectés chez seulement 6 % des patients évalués. Chez ce petit nombre de patients, aucune différence n'a été observée sur les paramètres pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'efalizumab n'interagit qu'avec le CD11a de l'homme et du chimpanzé. C'est pourquoi les données de sécurité non cliniques conventionnelles concernant ce médicament sont limitées et ne permettent pas une évaluation complète de la sécurité. Des effets inhibiteurs sur les réponses immunitaires humorales et dépendantes des cellules T ont été observés. Chez des souris traitées avec un anticorps analogue de l'efalizumab, une baisse de l'immunité dépendante des cellules T a été observée jusqu'à un âge d'au moins 11 semaines. Ce n'était qu'à partir de la 25^{ème} semaine que cette diminution n'était plus significative.

Par ailleurs, les effets observés au cours des études précliniques pourraient être liés à la pharmacologie de l'efalizumab.

Aucun lymphome n'a été observé à la suite d'un traitement de 6 mois par un anticorps analogue de l'efalizumab au cours d'une étude de 6 mois chez des souris sauvages p53 +/-.

Aucun effet tératogène n'a été décelé chez les souris pendant l'organogenèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution injectable :

Polysorbate 20, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose.

Solvant :

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée (voir également rubrique 6.4).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Afin d'éviter toute contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture et reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures, entre 2°C et 8°C, et uniquement si la reconstitution a été effectuée dans les conditions d'asepsie préconisées. La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre :

Flacon en verre neutre incolore (type I) avec bouchon en caoutchouc butyle, anneau de scellage en aluminium et capsule plastique détachable.

Solvant :

Seringue préremplie en verre (type I).

Raptiva est disponible en :

Boîtes de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur EasyMix pour la reconstitution et 1 aiguille pour l'injection.

Boîtes de 4 flacons de poudre, 4 seringues préremplies de solvant, 4 adaptateurs EasyMix pour la reconstitution et 4 aiguilles pour l'injection.

Boîtes de 12 flacons de poudre, 12 seringues préremplies de solvant, 12 adaptateurs EasyMix pour la reconstitution et 12 aiguilles pour l'injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Raptiva est destiné à un usage unique.

Un flacon de Raptiva doit être reconstitué avec le solvant avant utilisation. La reconstitution du flacon à usage unique avec 1,3 ml de l'eau pour préparations injectables fournie, produit une solution d'environ 1,5 ml permettant d'obtenir 100 mg/ml de Raptiva. La dose maximum extractible est de 125 mg/1,25 ml de Raptiva.

La solution doit être reconstituée en moins de 5 minutes. La solution reconstituée est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, et ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide.

Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice jointe au médicament.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 septembre 2004.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I - Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE DE 1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE

BOITE DE 4 FLACONS ET 4 SERINGUES PREREMPLIES

BOITE DE 12 FLACONS ET 12 SERINGUES PREREMPLIES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Raptiva 100 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable
Efalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient une quantité extractible de 125 mg d'efalizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 20, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose.
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable
1 seringue préremplie de 1,3 ml de solvant
1 adaptateur EasyMix pour la reconstitution
1 aiguille pour l'injection

4 flacons de poudre pour solution injectable
4 seringues préremplies de 1,3 ml de solvant
4 adaptateurs EasyMix pour la reconstitution.
4 aiguilles pour l'injection.

12 flacons de poudre pour solution injectable
12 seringues préremplies de 1,3 ml de solvant
12 adaptateurs EasyMix pour la reconstitution.
12 aiguilles pour l'injection.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

A utiliser immédiatement après reconstitution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter toute solution inutilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

raptiva 100 mg/ml

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

RAPTIVA 100 mg/ml ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Raptiva 100 mg/ml
Poudre pour solution injectable
Efalizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

125 mg extractible

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE DE SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour utilisation avec Raptiva
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1,3 ml/seringue préremplie

6. AUTRES

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Raptiva 100 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable Efalizumab

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables mentionnés devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Raptiva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Raptiva
3. Comment utiliser Raptiva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Raptiva
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE RAPTIVA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Raptiva est un médicament systémique utilisé dans le psoriasis. Les traitements systémiques sont des médicaments administrés par voie générale (orale ou injectable) qui diffusent et agissent dans tout l'organisme.

Raptiva est un médicament contenant de l'efalizumab, issu de la recherche biotechnologique. Il est produit à partir de cellules de mammifères génétiquement modifiées. L'efalizumab est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines spécifiques du corps humain. L'efalizumab réduit l'inflammation des lésions psoriasiques, améliorant ainsi les zones atteintes au niveau de la peau.

Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère chronique, qui n'ont pas répondu, sont intolérants ou présentent une contre-indication à d'autres traitements systémiques tels que la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie.

Cette restriction de l'indication repose sur les données d'efficacité de Raptiva disponibles à ce jour et le caractère limité de l'expérience à long terme.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER RAPTIVA

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

N'utilisez jamais Raptiva

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'efalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans Raptiva.
- Si vous avez ou avez eu un cancer.
- Si vous présentez une tuberculose active ou d'autres infections graves. Les symptômes pouvant indiquer que vous présentez une infection sont une fièvre, des plaies, une sensation de fatigue,

- des problèmes dentaires, une toux qui persiste au delà de deux semaines, une douleur dans la poitrine ou une toux accompagnée d'expectorations ou de sang.
- Si vous présentez d'autres formes de psoriasis que le psoriasis en plaques (par exemple, d'autres formes plus graves diagnostiquées par votre médecin).
 - S'il a été établi que vous présentez des troubles du système immunitaire.

Il est important de prévenir votre médecin si vous avez été ou êtes dans l'un des cas décrits ci-dessus.

Faites attention avec Raptiva

- Si vous constatez une hypersensibilité ou des réactions allergiques telles que des démangeaisons sur tout le corps, une urticaire, une rougeur de la peau ou une éruption cutanée, prévenez votre médecin ou rendez vous aux urgences les plus proches.
- Vous pourriez être davantage sujet à des infections. Si vous développez une nouvelle infection ou si vous remarquez une évolution ou un changement soudain de la pensée, de l'équilibre, de la force physique, de la parole, de la marche ou de la vision, contactez votre médecin. Celui-ci décidera alors si la seule surveillance de votre traitement est suffisante ou s'il est nécessaire d'arrêter Raptiva.
- Si vous développez un cancer, alors que vous êtes sous traitement, contactez votre médecin qui jugera s'il est nécessaire d'arrêter Raptiva.
- Si vous présentez au cours de votre traitement des signes ou symptômes associés à une anémie (diminution du nombre de globules rouges qui peut donner un teint pâle et être responsable d'une faiblesse ou d'un essoufflement), contactez votre médecin qui jugera s'il est nécessaire d'arrêter Raptiva.
- Si vous présentez des signes ou symptômes associés à une diminution des plaquettes sanguines (gencives qui saignent facilement, bleus ou petits points rouges sur la peau), prévenez immédiatement votre médecin. Celui-ci décidera alors si la seule surveillance de votre traitement est suffisante ou s'il est nécessaire d'arrêter Raptiva.
- Certains patients ont eu des réactions de type maux de tête, fièvre, nausées et vomissements dans les 2 jours suivant les deux premières injections. Ces réactions étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée. Si vous développez l'une ou l'autre de ces réactions et constatez que celles-ci ne disparaissent pas après la seconde injection, prévenez votre médecin.
- Il se peut que votre psoriasis s'aggrave de façon significative si vous arrêtez votre traitement par Raptiva (et ceci concerne tout particulièrement les patients qui ne répondent pas au traitement). Votre médecin pourrait souhaiter vous revoir et vous prescrire un traitement approprié.
- Si votre psoriasis s'aggrave ou si vous développez une arthrite, informez-en votre médecin. Celui-ci décidera d'arrêter Raptiva ou de poursuivre le traitement moyennant une surveillance plus étroite.
- Si vous devez être vacciné, vérifiez-en la possibilité auprès de votre médecin. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés lors d'un traitement par Raptiva. Il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Raptiva 8 semaines avant la vaccination.
- Si votre poids change de manière inattendue, contactez votre médecin qui ajustera la dose en fonction de votre nouveau poids.

Prévenez votre médecin si vous souffrez d'insuffisance rénale ou hépatique.

Utilisation d'autres médicaments

Veillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous envisagez une vaccination, vérifiez-en la possibilité auprès de votre médecin (reportez-vous à la rubrique "Faites attention avec Raptiva").

Sous traitement par Raptiva, vous pourriez être plus sensible aux infections (reportez-vous à la rubrique "Faites attention avec Raptiva "). Cet effet pourrait être renforcé par la prise d'autres médicaments utilisés pour traiter le psoriasis, qui vous rendraient également plus sensible aux infections. Si vous utilisez d'autres médicaments pour traiter le psoriasis, consultez votre médecin. Raptiva peut être utilisé en association avec des corticoïdes à usage local.

Grossesse

On ne connaît pas les effets de Raptiva sur votre bébé (si vous êtes enceinte), ni son influence sur votre capacité à procréer. C'est pourquoi vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte.

Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, une grossesse est déconseillée et l'utilisation d'une contraception appropriée est recommandée pendant l'utilisation de Raptiva.

Allaitement

Il est possible que l'efalizumab passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin vous conseillera d'arrêter l'allaitement ou de suspendre le traitement par Raptiva durant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de Raptiva ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER RAPTIVA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie pour adultes (18-64 ans) et personnes âgées (≥ 65 ans)

La posologie habituelle consiste en une injection initiale de 0,7 mg/kg, suivie d'injections hebdomadaires de 1,0 mg/kg. Votre médecin vous indiquera quelle dose administrer. Le traitement dure 12 semaines. Il doit être poursuivi uniquement chez les patients ayant répondu au traitement ; votre médecin évaluera avec vous votre réponse au traitement.

Mode et voie d'administration

Raptiva est administré par injection sous-cutanée. Il est destiné à un usage unique. Vous pouvez pratiquer vous-même l'injection ou demander à quelqu'un d'autre de la faire ; par exemple, un membre de votre famille ou votre médecin. Vous devez poursuivre les injections de Raptiva aussi longtemps que votre médecin vous a demandé de le faire.

Le flacon de poudre doit être reconstitué (mêlé) avec le solvant.

Pour injecter Raptiva, lisez attentivement les instructions suivantes et suivez-les pas à pas :

- Lavez-vous les mains. Il est important que vos mains et les accessoires que vous utilisez soient aussi propres que possible.
- Sortez Raptiva du réfrigérateur et disposez sur une surface propre tout ce dont vous avez besoin :
 - un flacon contenant la poudre de Raptiva
 - une seringue préremplie contenant le solvant
 - un adaptateur EasyMix pour la reconstitution
 - deux cotons imbibés d'alcool
 - une aiguille pour l'injection sous-cutanée
 - un collecteur de déchets
- Enlevez les capuchons protecteurs du flacon de Raptiva et de la seringue préremplie de solvant. Désinfectez la partie supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool.
- Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur EasyMIX, retirez doucement le film protecteur à l'aide de la languette afin d'exposer une pointe plastique que vous utiliserez pour percer le bouchon du flacon. Ne touchez pas cette pointe.
- Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur EasyMIX, placez ce dernier sur le haut du flacon et appuyez jusqu'à ce que la pointe plastique pénètre dans le bouchon en caoutchouc du flacon.
- Vérifiez que l'adaptateur EasyMIX est solidement fixé au flacon avant de retirer l'emballage.



- Enlevez l'embout protecteur de la seringue pré-remplie.
- Fixer la seringue pré-remplie de solvant sur l'adaptateur EasyMIX en la poussant et en la tournant..

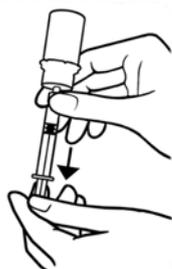


- Appuyer très lentement sur le piston de la seringue pour injecter tout le solvant dans le flacon de Raptiva..
- Sans enlever la seringue, faites tourner doucement le flacon pour dissoudre la poudre dans le solvant.



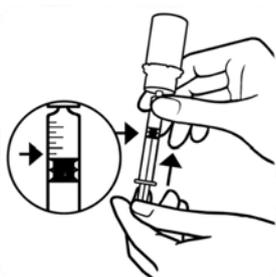
Ne pas agiter (l'agitation entraînerait la formation de mousse). Habituellement, la dissolution s'opère en moins de 5 minutes. Une fois que la poudre est dissoute, vérifiez que la solution obtenue ne contient pas de particules et ne présente pas une coloration anormale. La solution reconstituée doit être incolore à jaune pâle et dépourvue de particules. N'ajoutez aucun autre médicament à la solution contenant Raptiva et ne reconstituez Raptiva avec aucun autre solvant.

- Retournez le flacon et la seringue. Aspirez lentement dans la seringue une quantité de solution plus importante que celle à administrer. Il est possible qu'un peu de mousse ou de bulles reste dans le flacon. Sans enlever la seringue du flacon, vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue.
- Tapotez doucement la seringue de façon à ce que les éventuelles bulles remontent en haut de la seringue.



- Poussez doucement le piston jusqu'à atteindre la graduation correspondant à la dose à administrer. Cela aura aussi pour effet d'éliminer les bulles de la seringue en les transférant dans

le flacon. Si vous avez réinjecté trop de Raptiva dans le flacon, répétez l'opération d'aspiration et continuez.



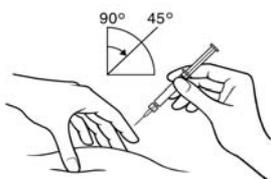
- Vérifiez que vous avez la dose souhaitée et détachez la seringue de l'adaptateur EasyMIX en la tournant et en la tirant.

Vous pouvez maintenant fixer l'aiguille pour l'injection.

- Prenez l'aiguille pour l'injection et vissez-la doucement avec son capuchon sur l'embout de la seringue.

Vous pouvez maintenant choisir votre site d'injection et le préparer. Votre médecin ou votre infirmière vous aura déjà indiqué les zones où pratiquer l'injection, notamment les fesses, les cuisses, l'abdomen et le bras, au dessus du coude. Il est important de varier les sites d'injection.

- Désinfectez le site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool.
- Injectez immédiatement la solution comme suit : pincez fermement la peau et enfoncez l'aiguille d'un coup sec (avec un angle de 45 à 90 degrés, comme si vous enfoncez une fléchette). Effectuez l'injection sous la peau, comme on vous l'a appris. N'injectez pas dans une veine. Tirez le piston très légèrement. Si du sang apparaît dans la seringue, l'aiguille est entrée dans un vaisseau sanguin. N'injectez pas le produit et retirez l'aiguille, puis recommencez la procédure d'injection. Injectez la solution en poussant doucement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter toute la solution. Retirez immédiatement l'aiguille et frottez la peau avec un coton imbibé d'alcool en effectuant des mouvements circulaires.



- Jetez tous les accessoires utilisés : Lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement les aiguilles, flacons et seringues vides dans le collecteur de déchets. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Si vous avez utilisé plus de Raptiva que vous n'auriez dû

Si vous vous êtes injecté une dose de Raptiva supérieure à celle indiquée par votre médecin, contactez votre médecin ou votre pharmacien. Un suivi médical est recommandé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et de s'assurer qu'un traitement symptomatique adéquat peut vous être donné immédiatement.

Si vous oubliez d'injecter Raptiva

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter. Contactez votre médecin, si vous avez oublié 2 doses ou plus de Raptiva.

Si vous arrêtez d'utiliser Raptiva

Si vous arrêtez votre traitement par Raptiva, sans recourir à un traitement de substitution, votre psoriasis pourrait s'aggraver de façon significative (reportez-vous à la rubrique "Faites attention avec Raptiva").

Si une reprise du traitement par Raptiva est nécessaire, vous devez suivre les recommandations de votre médecin. Après reprise, une réponse à Raptiva plus faible ou insuffisante par rapport aux périodes de traitement antérieures peut être observée. Le traitement ne doit être poursuivi qu'en cas de réponse satisfaisante. En cas de réponse insuffisante au traitement ou d'aggravation de la maladie, votre médecin vous indiquera la conduite à tenir (reportez-vous également à la rubrique "Faites attention avec Raptiva").

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Raptiva est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique sont assortis de leur fréquence potentielle. Pour cela, la classification suivante a été utilisée :

- Très fréquents : effets indésirables pouvant survenir chez plus d'1 patient sur 10
- Fréquents : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100
- Peu fréquents : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1.000
- Rares : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10.000
- Très rares : effets indésirables pouvant survenir chez moins d'1 patient sur 10.000

Raptiva peut être responsable de symptômes pseudo-grippaux d'intensité légère à modérée, comme des maux de tête, des frissons, des nausées, des douleurs musculaires et, occasionnellement, une fièvre, dans les 48 heures suivant l'injection de Raptiva. Ces symptômes sont très fréquents et apparaissent le plus souvent après les deux premières injections puis diminuent avec la poursuite du traitement. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, consultez votre médecin. Au cours des essais cliniques, les effets indésirables localisés au site d'injection et les douleurs au site d'injection étaient peu fréquents.

Prévenez votre médecin ou rendez vous aux urgences les plus proches et arrêtez immédiatement d'utiliser Raptiva, si :

- vous constatez une réaction d'hypersensibilité sévère ou des réactions allergiques comme l'anaphylaxie. Les symptômes d'une réaction allergique sont fréquents et incluent généralement des démangeaisons sur tout le corps, une urticaire, une rougeur de la peau ou une éruption cutanée. L'anaphylaxie est une réaction allergique plus grave qui peut entraîner des vertiges, des vomissements, une tension artérielle basse et une gêne respiratoire. Des soins médicaux urgents sont nécessaires, car les réactions allergiques graves peuvent mettre en danger la vie du patient.
- vous constatez les symptômes liés à un faible nombre de plaquettes sanguines, comme les gencives qui saignent facilement, des bleus ou des petits points rouges sur la peau. Ces symptômes sont peu fréquents.
- vous constatez les signes d'une atteinte de certains nerfs, comme des fourmillements, ou l'apparition d'une faiblesse musculaire au niveau des jambes ou des bras ou une évolution ou un changement soudain de la pensée, de l'équilibre, de la force physique, de la parole, de la marche ou de la vision.
- vous constatez des maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque. Cette manifestation, rare, apparaît plutôt en début de traitement.
- il a été établi que vous avez un cancer.
- vous présentez une éruption cutanée diffuse ou si des boutons apparaissent dans la bouche.

Discutez avec votre médecin de votre état de santé général, si vous constatez :

- des douleurs au dos et aux articulations, des maux de tête, des vomissements, un état de faiblesse, de la fatigue ou une éruption cutanée. Ces effets indésirables fréquents n'ont pas été clairement associés à Raptiva, mais ont été observés lors de son utilisation. Votre médecin peut vouloir vous examiner plus attentivement et vous demander de faire des analyses de sang.
- une fièvre ou si vous pensez avoir une infection. Raptiva agissant sur le système immunitaire, le risque de développer des maladies infectieuses ou de réactiver d'anciennes infections peut être potentiellement majoré. Les infections sont très fréquentes.
- une rechute ou une poussée de psoriasis, une aggravation marquée de la maladie, ou des plaques psoriasiques rouges et inflammatoires, avec parfois les bras ou les jambes enflées ou une inflammation articulaire, en particulier à l'arrêt de Raptiva. Ces effets indésirables sont fréquents.
- un essoufflement ou d'autres difficultés respiratoires persistantes.
- les signes d'une paralysie faciale observés le plus souvent sur un côté du visage (tels qu'un relâchement des muscles du visage, un écoulement de salive) et pouvant être précédés d'une douleur dans la région de l'oreille. Généralement, les patients atteints d'une paralysie faciale guérissent spontanément en quelques semaines, sans traitement spécifique.

Certains résultats de laboratoire peuvent être modifiés, comme le nombre de globules blancs ou rouges (leucocytes et lymphocytes) et les valeurs des phosphatases alcalines et des ALAT (valeurs biologiques). Ces variations qui peuvent être associées à l'utilisation de Raptiva, ne peuvent généralement être détectées que par des analyses de sang.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez comme étant sérieux un des effets mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER RAPTIVA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Raptiva après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et sur la boîte après EXP. Cette date fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser la solution si vous constatez qu'elle est trouble ou qu'elle contient des particules.

Pour assurer la stérilité du produit, Raptiva doit être utilisé immédiatement après première ouverture et reconstitution.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Raptiva

- La substance active est l'efalizumab, chaque flacon contient une dose administrable de 125 mg d'efalizumab.
- Les autres composants sont : polysorbate 20, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose.

- Chaque seringue préremplie de solvant contient suffisamment d'eau pour préparations injectables pour reconstituer la solution injectable.

Qu'est-ce que Raptiva et que contient l'emballage extérieur

Raptiva est présenté sous forme de poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est une pastille blanche à blanc cassé et le solvant, un liquide incolore. Le produit est disponible en boîtes de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur EasyMIX pour la reconstitution et 1 aiguille pour l'injection, en boîtes de 4 flacons de poudre, 4 seringues préremplies de solvant, 4 adaptateurs EasyMIX pour la reconstitution et 4 aiguilles pour l'injection, en boîtes de 12 flacons de poudre, 12 seringues préremplies de solvant, 12 adaptateurs EasyMIX pour la reconstitution et 12 aiguilles pour l'injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans chaque pays.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londres E14 9TP
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Merck spol.s.r.o.
Zděbradská 72
CZ-251 01 Říčany- 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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Ce médicament n'est plus autorisé