

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raptiva 100 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons nodrošina 125 mg efalizumaba (Efalizumab) ievadīšanu.

Pēc šķīdināšanas pievienotajā šķīdinātājā efalizumaba koncentrācija ir 100 mg/ml.

Efalizumabs ir rekombinantas humanizētas monoklonālās antivielas, kas ir iegūtas ar gēnu inženierijas metodi no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnām. Efalizumabs ir IgG1 kapa imūnglobulīns, kas satur cilvēka aminoskābju noteiktu reģionu sekvenču un peļu vieglo un smago ķēžu atbilstošās sekvenču.

Palīgvielas: 2,5 mg polisorbāts 20, histidīns 3,55 mg, histidīna hidrohlorīda monohidrāts 5,70 mg, saharoze 102,7 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balta vai gandrīz balta masa.

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Atšķaidīta šķīduma pH ir 5.9 - 6.5

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vidēji smaga vai smaga hroniska vulgārā psoriāze pieaugušajiem, kura nepadodas terapijai vai arī, ja ir kontrindikācijas vai arī ir kādas citas vispārējās ārstēšanas metodes (piemēram, ciklosporīns, metotreksāts un PUVA) nepanesība (skatīt apakšpunktā 5.1- klīniskā efektivitāte).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Raptiva ir jāuzsāk ārstam, kas specializējies dermatoloģijā.

Vienreizējā sākuma deva ir 0,7 mg/kg ķermeņa masas, turpmāk katru nedēļu injicē 1,0 mg/kg ķermeņa masas (maksimālā reizes deva nedrīkst kopumā pārsniegt 200 mg). Injicējamā šķīduma daudzums tiek aprēķināts sekojoši:

Deva	Injicējamā šķīduma tilpums uz 10 kg ķermeņa masas
Vienreizējā sākuma deva: 0.7 mg/kg	0.07 ml
Turpmākās devas: 1 mg/kg	0.1 ml

Terapija ilgst 12 nedēļas. Turpināt terapiju var tikai tiem pacientiem, kuriem slimība padodas šai terapijai (PGA labi vai labāk). Norādījumus terapijas pārtraukšanai skatīt apakšpunktu 4.4.

Bērni un pusaudži (< 18 gadiem)

Raptiva nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem vecuma grupā līdz 18 gadiem sakarā ar to, ka nav datu par efektivitāti un drošību šajā vecuma grupā.

Lietošana vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem)

Devas un lietošanas veids vecākiem pacientiem ir tāds pats kā pieaugušajiem (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Šajā pacientu grupā Raptiva jālieto ar piesardzību.

Lietošanas veids

Raptiva paredzēts ievadīšanai zemādā. Injekcijas vietas ir jāmaina.

Instrukciju lietošanai skatīt apakšpunktu 6.6.

Pēc atbilstošas šķīdināšanas un injicēšanas tehnikas apmācīšanas un šo iemaņu apgūšanas un, ja ārsts uzskata to par iespējamu, pacients Raptiva injekcijas var veikt pats.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret efalizumabu un/vai jebkuru no palīgvielām.

Pacienti ar ļaundabīgām slimībām anamnēzē.

Pacienti ar aktīvu tuberkulozi un citām smagām infekcijām.

Pacienti ar īpašām psoriāzes formām, tādām kā pilienvēda psoriāze, psoriātiskā eritrodermija vai pustulāra psoriāze kā vienīgā vai dominējošā psoriāzes forma.

Pacienti ar imūndeficītu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz imūnsistēmu

a) Infekcijas

Raptiva ir selektīvs imunosupresīvs līdzeklis, kas traucē T-limfocītu funkcijas un var ietekmēt lietotāja aizsargsistēmu pret infekcijām. Tas var pastiprināt uzņēmību pret infekciju slimībām vai arī tās pasliktināt, piemēram, tuberkulozi, pneimoniju, kā arī var aktivizēt latentas, hroniskas infekcijas, piemēram JC vīrusa infekcija.

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Raptiva pievienojas infekcija, ir jānovēro un izejot no infekcijas smaguma pakāpes Raptiva lietošana ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgas recidivējošas infekcijas, Raptiva jālieto ar piesardzību.

Raptiva lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu progresējošās multifokālās leikoencefalopātijas (PML) attīstības risku. Pēc reģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par vienu JC vīrusa infekcijas radītu PML gadījumu pacientam ar psoriāzi, kurš ārstēšanā bija saņēmis Raptiva (skatīt apakšpunktu 4.8). Ik pēc regulāriem intervāliem pacienti ir jāmonitorē, vai viņiem neparādās jauni vai nepasliktinās esošie neiroloģiskie simptomi, kas varētu liecināt par PML (piemēram, apziņas traucējumi, redzes traucējumi, hemiparēze, izmainīts psihiskais stāvoklis vai uzvedības izmaiņas). Ja pastāv aizdomas par PML, turpmākā Raptiva lietošana ir jāaptur, līdz PML iespēja netiek izslēgta. Ārstam ir jānovērtē pacienta simptomi, lai noteiktu, vai tie norāda par neiroloģiskiem traucējumiem un, ja tā, vai šie simptomi, iespējams, varētu liecināt par PML. Ja pastāv šaubas, ir jāapsver iespējamie tālākie soļi, t.sk. kodolmagnētiskās rezonanses izmeklējumi, JC vīrusa DNS noteikšana cerebrospinalajā šķidrumā un atkārtota neiroloģiskā stāvokļa novērtēšana. Pacientiem būtu arī jāiesaka par savu ārstēšanu informēt savus partnerus vai aprūpētājus, kuri varētu pamanīt tās izpausmes, kuras pats pacients nepamanītu.

Ja pacientam attīstas PML, Raptiva lietošanu pilnībā jāpārtrauc.

b) Vakcinācijas

Par ietekmi uz vakcināciju dati ir ierobežoti. Jaunas vakcinācijas gadījumā Raptiva terapijas laikā var rasties zemāks antivielu līmenis, nekā tiem cilvēkiem, kuri netiek ārstēti ar Raptiva, bet šī efekta klīniskā nozīme nav zināma. Pacientiem ārstēšanās laikā ar Raptiva nevajadzētu saņemt dzīvas un dzīvas-novājinātas vakcīnas. 8 nedēļas pirms vakcinācijas terapija ar Raptiva ir jāpārtrauc un to var atsākt 2 nedēļas pēc vakcinācijas (skatīt apakšpunktu 4.5).

c) Ļaundabīgi un limfoproliferatīvi traucējumi

Nav vēl zināms, vai Raptiva var vai nevar palielināt limfoproliferatīvo slimību vai citu ļaundabīgu saslimšanu risku psoriāzes pacientiem. Ja pacientam terapijas laikā attīstās ļaundabīga slimība, terapija ar Raptiva ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.8).

Raptiva nav pētīta kombinācijā ar imūnsupresīviem sistēmiskās terapijas medikamentiem, kurus izmanto psoriāzes ārstēšanai. Tādēļ kombinēta terapija ar šiem medikamentiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ar imūno sistēmu saistīta hemolītiskā anēmija

Pēcreģistrācijas uzraudzības procesa pētījumos ir atsevišķi ziņojumi par smagas hemolītiskās anēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Raptiva. Ja rodas šādi traucējumi, ārstēšana ar Raptiva jāpārtrauc.

Trombocitopēnija

Terapijas ar Raptiva laikā var attīstīties trombocitopēniju, kas var būt saistīta ar tādām klīniskām izpausmēm kā ekhimozes, spontāniem asins izplūdumiem (zilumiem) vai arī pēkšņām asiņošanām no ādas-ģlotādas audiem. Ja parādās šādas izpausmes, tad terapija ar efalizumabu ir nekavējoties jāpārtrauc, jāpārbauda trombocītu skaits un nekavējoties jāuzsāk attiecīga simptomātiskā ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ieteicams noteikt trombocītu skaitu pirms terapijas uzsākšanas un periodiski terapijas ar Raptiva laikā. Terapijas sākumā ieteicams trombocītu skaitu noteikt biežāk (piemēram, katru mēnesi), bet terapiju turpinot analīzes var veikt retāk (piemēram, reizi 3 mēnešos).

Iekaisīga poliradikuloneiropātija

Pēcreģistrācijas laikā atsevišķiem pacientiem, kuri saņēmuši Raptiva, ir tikuši novēroti iekaisīgas poliradikuloneiropātijas gadījumi (skatīt apakšpunktu 4.8). Pēc Raptiva lietošanas pārtraukšanas pacienti atveseļojušies, tāpēc pēc iekaisīgas poliradikuloneiropātijas diagnozes uzstādīšanas Raptiva lietošana jāpārtrauc.

Hipersensitivitāte un alerģiskas reakcijas

Kā jebkurš rekombinants produkts, arī Raptiva ir potenciāli imunogēns. Ņemot to vērā, gadījumā ja rodas kādas nopietnas paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas, ārstēšana ar Raptiva nekavējoties ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.8).

Artrīts

Terapijas ar Raptiva laikā vai arī pēc terapijas pārtraukšanas ir novēroti artrīta attīstīšanās gadījumi. Ja terapijas laikā attīstās artrīts, terapiju ar Raptiva ieteicams pārtraukt.

Psoriāze

Terapijas ar Raptiva laikā ir novēroti psoriāzes paasināšanās gadījumi, ieskaitot pustulāro psoriāzi, pilienvēda psoriāzi un psoriātisko eritrodermiju (skatīt apakšpunktu 4.8). Šajos gadījumos ieteicams ārstēšanu ar Raptiva pārtraukt.

Ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt vulgārās psoriāzes recidīvu vai arī paasinājumu, ieskaitot eritrodermiju un pustulāro psoriāzi, īpaši pacientiem bez atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Pakāpeniska devas vai biežuma samazināšana nešķiet lietderīga.

Terapijas pārtraukšana

Pacienti, kuriem ir pārtraukta terapija, ir stingri jānovēro. Ja ir slimības recidīvs vai paasināšanās, tāpat arī pacientiem, kas pārtrauc lietot Raptiva un kuriem nebija atbildes reakcija uz ārstēšanu, ja nepieciešams, ārstējošam ārstam ir jānozīmē atbilstošāka terapija psoriāzes ārstēšanai. Gadījumā, ja terapija ar Raptiva tiek atkārtota, tad ir jāievēro tie paši norādījumi, kas minēti apakšpunktā Devas un lietošanas veids. Atkārtotas ārstēšanas gadījumā, salīdzinot ar iepriekšējo ārstēšanu, reakcija uz Raptiva var būt vājāka vai nepietiekoša. Turpināt terapiju var tikai tiem pacientiem, kuriem slimība adekvāti padodas šai terapijai.

Īpašas pacientu grupas

Nav novērotas efektivitātes un drošības atšķirības ārstējot vecākus (≥ 65 gadiem) un jaunākus pacientus. Tā kā vecākiem cilvēkiem kopumā ir biežāk sastopamas infekcijas slimības, tad ārstējot vecākus pacientus jāievēro piesardzība.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, tādēļ šiem pacientiem Raptiva jālieto ar piesardzību. Ietekmi uz aknu funkcijām skatīt apakšpunktu 4.8.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti oficiāli pētījumi attiecībā par Raptiva mijiedarbību ar citām zālēm.

Par ietekmi uz vakcinācijas efektivitāti dati ir ierobežoti.

Pētījumā ar 66 vulgārās psoriāzes pacientiem tika pētīta imūnā sistēmas reakcija Raptiva lietošanas laikā, kā arī pēc lietošanas. Pēc vakcinācijas ar tetānusa toksoīdu (izolēts antigēns), imūnās sistēmas spēja atbildēt uz tetānusa toksoīdu pacientiem, kuri saņēma Raptiva bija saglabāta. Pēc 35 dienu ārstēšanas ar Raptiva, to pacientu skaits, kuri tika ārstēti ar efalizumabu un kuriem bija pozitīva ādas testa reakcija uz *Candida*, ievērojami samazinājās, salīdzinot ar placebo grupu. Raptiva terapijas laikā antivielu atbilde uz eksperimentālo neo-antigēnu (OX174) bija samazināta, bet tā sāka normalizēties pēc 6 nedēļām pēc Raptiva terapijas pārtraukšanas un neuzrādīja tolerances izraisīšanu. Pneimokoku vakcīna, ievadot 6 nedēļas pēc Raptiva terapijas pārtraukšanas, uzrādīja normālus rezultātus. Jaunas vakcinācijas gadījumā Raptiva terapijas laikā var rasties zemāks antivielu līmenis, nekā tiem cilvēkiem, kuri netiek ārstēti ar Raptiva, bet šī efekta klīniskā nozīme nav zināma. Pacientiem ārstēšanās laikā ar Raptiva nevajadzētu saņemt dzīvas un dzīvas-novājinātas vakcīnas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sistēmiskie imūnsupresīvie preparāti, kas parasti tiek nozīmēti psoriāzes ārstēšanai, var pastiprināt efalizumaba aprakstīto darbības mehānismu un tā efektus uz imūnsistēmu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psoriāzes pacientiem Raptiva ir lietota kopā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdu preparātiem un šī kombinācija nav devusi nekādus nevēlamus blakusefektus, kā arī nav novērots ievērojams uzlabojums, salīdzinot ar efalizumaba monoterapiju.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Ir zināms, ka imūnglobulīni šķērso placentāro barjeru. Nav adekvātu datu par efalizumaba lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par imūnsistēmas funkciju traucējumiem pēcnācējiem (skatīt apakšpunktu 5.3).

Sievietes Raptiva nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā ir jālieto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi.

Zīdīšanas periods

Nav pētījumi par to, vai cilvēkam efalizumabs izdalās mātes pienā, tomēr ir sagaidāms, ka imūnglobulīni tiek izdalīti mātes pienā. Turklāt pētījumos ar pelēm tika atrasts, ka efalizumaba antivielu analogs izdalās mātišu pienā. Ārstēšanas laikā ar Raptiva sievietes bērnu barot ar krūti nedrīkst.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā efalizumaba farmakoloģiskās darbības mehānismu, Raptiva lietošanai nevajadzētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības Raptiva terapijas laikā bija viegli vai mēreni izteikti, no devas atkarīgi akūtai gripai līdzīgi simptomi, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, slikta dūša un mialģija. Plašos ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pēc 12 nedēļu ārstēšanas šīs blakusparādības tika novērotas apmēram 41% ar Raptiva ārstētiem pacientiem un 24% ar placebo ārstētiem pacientiem. Terapijas sākuma posmā šīs blakusparādības bija reti sastopamas un tās parādījās sākot ar trešo ārstēšanas nedēļu un turpmākajām iknedēļas injekcijām, līdzīgi kā tas tika novērots arī placebo grupā.

Antivielas pret efalizumabu tika atrastas tikai 6% pacientu. Šim nelielajam pacientu lokam netika novērotas atšķirības farmakokinētikā un farmakodinamikā, kā arī neatšķīrās klīniski nozīmīgās blakusparādības un klīniskā efektivitāte.

Klīniskajos pētījumos iesaistītajiem slimniekiem kopumā, kuri tika ārstēti ar Raptiva, novērotās blakusparādības (ieteicamie termini) ir uzskaitītas atkarībā no to sastopamības biežuma un MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēma	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100, <1/10)	Biežāk (≥1/1 000, <1/100)	Reti (≥1/10 000, <1/1,000)	Ļoti reti (<1/10 000)	Nav zināms
Infekcijas un parazītozes						Aseptisks meningīts*, Smagas infekcijas*, JC vīrusa infekcija, kuras rezultātā rodas progresējoša multifokāla leikoencefalopātija *
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikocitoze un limfocitoze		Trombocitopēnija			Ar imūno sistēmu saistīta hemolītiskā anēmija*
Imūnās sistēmas traucējumi		Hipersensitivitātes reakcijas				
Nervu sistēmas traucējumi			Sejas parēze (Bella trieka)			Iekaisīga poliradikulo-neiropātija*
Elpošanas, krūšu kurvja un videnes traucējumi						Intersticiāla pneimonija*
Ādas un zemādas audu bojājumi		Psoriāze	Urtikārija			Erythema multiformis*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Artrīts/ Psoriātiskais artrīts (paasinājums)				

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Gripai līdzīgi simptomi, tādi kā drudzis, galvassāpes, drebuļi, slikta dūša un mialģija	Muguras sāpes, astēnija	Reakcijas injekcijas vietā			
Izmeklējumi		Sārmains fosfatāzes pieaugums ALAT pieaugums				

* Gadījumi novēroti pēcreģistrācijas uzraudzības procesā

Drošības rādītāji, kā jau minēts iepriekš, mērķa auditorijā, kas atbilst apakšpunktā 4.1 minētām indikācijām, ir līdzīgi drošības rādītājiem populācijā, kuri ir ārstēti klīnisko pētījumu laikā ar Raptiva, kopumā.

Papildus informācija

Ilgstoša lietošana

339 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi, kuri saņēma Raptiva 1 mg/kg/nedēļā, no kuriem 166 pacienti tika ārstēti vairāk nekā 2 gadus, pat līdz 3 gadiem, analīzes neuzrādīja nekādas ievērojamas atšķirības attiecībā uz blakusparādībām, salīdzinot ar Raptiva 12 nedēļu ārstēšanas kursu.

Leikocitoze un limfocitoze:

Plašos, ar placebo kontrolētos un ilgstošos klīniskos pētījumos Raptiva terapijas laikā apmēram 40% līdz 50% pacientu attīstījās ilgstoša asimptomātiska limfocitoze. Visi rādītāji 2,5 līdz 3,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu (ULN – *Upper Limit of Normal*). Pēc terapijas pārtraukšanas limfocītu skaits normalizējās. Nelielam skaitam pacientu nedaudz paaugstinājās absolūtais neitrofīlo un eozinofīlo leikocītu skaits.

Trombocitopēnija:

Kombinētajos drošības pētījumos, kuros bija iesaistīti 3291 pacients, kas tika ārstēti ar Raptiva, līdz zāļu reģistrācijai bija ziņojumi par deviņiem (0,3%) trombocitopēnijas gadījumiem, kuros šūnu skaits bija mazāks par 52 000 šūnām/μl. Četriem no šiem pacientiem bija trombocitopēnijas klīniskās izpausmes. Pamatojoties uz trombocītu skaita mērījumu datiem, tika konstatēts, ka 5 pacientiem trombocītu skaits sācis samazināties starp 8 un 12 nedēļu pēc pirmās Raptiva devas saņemšanas, bet pārējiem pacientiem vēlāk. Vienam pacientam trombocitopēnija parādījās 3 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas. Līdz pat 3 gadus ilgā ārstēšanas periodā tika novērota neliela un pakāpeniska vidējā trombocītu skaita samazināšanās, nepārsniedzot normas robežu. Tajā pašā populācijā tika novēroti divi smagi, ātras norises trombocitopēnijas (0,6%) gadījumi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psoriāze:

Ar placebo kontrolēto pētījumu pirmajās 12 nedēļās psoriātiskās blakusparādības izpaudās 3,2% pacientu, kuri saņēma Raptiva un 1,4% pacientu, kuri saņēma placebo. Kombinētajos drošības pētījumos, kuros bija iesaistīti 3291 pacients, 39 pacientiem parādījās psoriātiskā eritrodermija vai pustulārā psoriāze (1,2%). Septiņpadsmit no šiem gadījumiem izpaudās pēc Raptiva terapijas pārtraukšanas, bet 22 gadījumi parādījās terapijas laikā. Gadījumos, kas parādījās terapijas laikā, lielākā daļa no tiem (16/22) izpaudās pacientiem, kuriem slimība nepadevās šai terapijai. Tie gadījumi, kas parādījās pēc terapijas pārtraukšanas, tika novēroti abās grupās, gan tiem, kam slimība padevās šai terapijai, gan arī tiem, kam terapija nebija efektīva.

Artrīts/Psoriātiskais artrīts:

Ar placebo kontrolēto pētījumu pirmajās 12 nedēļās artrītu vai tā paasināšanos novēroja 1,8% ar Raptiva ārstētiem pacientiem un placebo ārstētiem pacientiem. Šajos pētījumos citu artrīta tipa

blakusparādību sastopamība bija līdzīga abās grupās, gan ar Raptiva ārstētiem pacientiem, gan placebo grupā.

Gripai līdzīgie simptomi:

Plašos, ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos gripai līdzīgie simptomi, tādi kā galvassāpes, drebuļi, drudzis, slikta dūša un mialģija bija apmēram 20% pacientu vairāk nekā placebo grupā. Pacientu skaits, kuriem bija gripai līdzīgi simptomi, bija lielāks pēc pirmās injekcijas un sākot ar otro injekciju samazinājās vairāk kā par 50%. Procentuāli pēc tam šie simptomi samazinājās līdz salīdzināmam lielumam ar placebo ārstētiem pacientiem. Visbiežākais gripai līdzīgais simptoms bija galvassāpes. Neviens no šiem gadījumiem nebija smags un mazāk kā 5% no tiem varēja tikt uzskatīti par nopietniem. Kopumā mazāk kā 1% pacientu terapiju pārtrauca akūto gripai līdzīgo simptomu dēļ.

Hipersensitivitāte un alerģiskās reakcijas:

Plašos, ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos procentuāli pacientu skaits, kuriem izpaudās blakusparādības, kas liecināja par hipersensitivitāti, tādās kā urtikārija, izsitumi un alerģiskas reakcijas, bija nedaudz lielāks ar Raptiva ārstēto pacientu grupā (8%) nekā placebo grupā (7%). Pēc ilgstošas ārstēšanas, ar paaugstinātu jutību saistītu blakusparādību biežums nepalielinājās.

Sārmains fosfatāzes paaugstināšanās:

Plašos, ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos Raptiva terapijas laikā 4,5% pacientu attīstījās ilgstošs sārmains fosfatāzes līmeņa pieaugums, salīdzinoši placebo grupā tas bija 1%. Rādītāji normas augšējo robežu pārsniedza 1,5 līdz 3 reizes un pēc terapijas pārtraukšanas tie atgriezās normas robežās.

ALT pieaugums:

Raptiva terapijas laikā apmēram 5,7% pacientu parādījās ALT pieaugums, bet placebo grupā 3,5% pacientu. Visi gadījumi izpaudās bez simptomiem un rādītāji Raptiva terapijas laikā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu ne biežāk kā placebo grupā. Pēc terapijas pārtraukšanas rādītāji atgriezās normas robežās.

Infekcijas:

Visas terapijas, kuras ietekmē T-limfocītu funkcijas, ir saistītas ar smagu infekciju attīstību risku. Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos infekciju biežums Raptiva ārstēto pacientu grupā bija apmēram 27,3%, salīdzinot ar placebo ārstēto pacientu grupu (24,0%). Pētījumā IMP24011 mērķa populācijā tika atrasts, ka infekciju biežums ar Raptiva ārstētiem pacientiem bija apmēram 25,7%, bet ar placebo ārstēto pacientu grupā 22,3%.

Nopietnu infekcijas slimību vispārējā sastopamība līdz 12 nedēļām ilgos gan kontrolētos, gan nekontrolētos pētījumos, bija 2,8 uz 100 pacientgadiem ar Raptiva ārstēto pacientu grupā un 1,4 uz 100 pacientgadiem ar placebo ārstēto pacientu grupā. Biežākās nopietnās infekcijas bija pneimoniya, celulīts, nespecifiskas infekcijas un sepsis. Ilgstošas ārstēšanas gadījumā, nopietnu infekciju sastopamība bija 1,8 uz 100 pacientgadiem. (Skatīt 4.apakšpunktu).

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā ziņots par JC vīrusa infekcijas radītu PML pacientam ar psoriāzi, kurš ārstēšanā bija saņēmis Raptiva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Citas nevēlamas reakcijas:

Labdabīgie un ļaundabīgie jaunveidojumi:

Terapija, kura ietekmē imūnsistēmu, tiek saistīta ar augstu malignitātes pakāpi. Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos malignitātes attīstīšanās biežums bija līdzīgs ar Raptiva ārstēto pacientu grupā un ar placebo ārstēto pacientu grupā (lielākā daļa no tiem bija ādas audzēji, kas nav melanoma). Turklāt specifisko audzēju biežums, kas tika novērots ar Raptiva ārstēto pacientu grupā bija līdzvērtīgs tam audzēju skaitam, kas tika novērots kontrolētajā psoriāzes slimnieku populācijā.

Šajā laikā nebija pierādījumu par īpašu jebkādu ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās palielinātu risku, izņemot ne-melanomas tipa ādas vēzi (0,3 pret 0,9 uz 100 pacientgadiem, attiecīgi īstermiņa un ilgtermiņa ārstēšanā) (Skatīt apakšpunktu 4.4).

Iekaisīga poliradikuloneiropātija:

Pēcreģistrācijas uzraudzības procesā ir novēroti atsevišķi gadījumi (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos, kuros pacienti saņēma lielākas devas efalizumaba (līdz 10 mg/kg intravenozi), vienam pacientam, kurš intravenozi saņēma 3 mg/kg, medikamenta ievadīšanas dienā bija hipertonijs, drebuļi un drudzis un bija nepieciešamība hospitalizēt. Citam pacientam, kurš saņēma 10 mg/kg devu intravenozi, pēc efalizumaba ievadīšanas bija izteikta vemšana un arī šajā gadījumā bija nepieciešamība hospitalizēt. Abi gadījumi beidzās bez jebkādam sekām. Subkutāni 4 mg/kg/nedēļā devu ievadīšana 10 nedēļas neizraisīja nekādus toksiskus efektus.

Nav zināms antidots pret Raptiva, kā arī nav zināma specifiska ārstēšana Raptiva pārdozēšanas gadījumā. Raptiva pārdozēšanas gadījumā ir jāpārtrauc terapija un pacients jānovēro. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams rūpīgi novērot medicīnas personāla uzraudzībā un nepieciešamības gadījumā nekavējoties uzsākt simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvs imūnsupresants, ATĶ kods: L04AA21

Darbības mehānisms

Efalizumabs ir rekombinantās humanizētas monoklonālās antivielas, kas specifiski saistās ar LFA-1 (limfocītu funkcionāli saistītais antigēns-1) CD11a subpopulāciju, leikocītu šūnu virsmas proteīnu.

Darbojoties pēc aprakstītā darbības mehānisma, efalizumabs inhibē LFA-1 saistīšanos pie ICAM-1, kas traucē T-limfocītu adhēziju pie citiem šūnu tipiem. LFA-1 ir atrodams aktivētajos T-limfocītos, bet ICAM-1 atrodas uz endoteliālajām šūnām un keratinocītiem psoriātiskos bojājuma perēkļos. Efalizumabs spēj samazināt psoriāzes pazīmes un simptomus, jo traucējot LFA-1/ICAM saistīšanos, tas inhibē imunoloģiskās kaskādes dažādas pakāpes.

Farmakodinamiskie efekti

Pētījumos, kuros sākuma deva bija 0,7 mg/kg, bet turpmāko 11 nedēļu deva bija 1,0 mg/kg, efalizumabs maksimāli samazināja CD11a ekspresiju cirkulējošajos T-limfocītos līdz apmēram 15-30% no sākotnējā (pirms devas ievadīšanas) līmeņa un CD11a piesātināšanos līdz <5% no sākotnējam iespējamam CD11a piesaistīšanās vietām. Pilnībā efekts bija vērojams pēc 24 līdz 48 stundām pēc pirmās devas un tika noturēts starp iknedēļas devām. 5 līdz 8 nedēļu laikā pēc divpadsmitās (pēdējās) efalizumaba devas 1,0 mg/kg/nedēļā, CD11a daudzums atgriezās sākotnējo rādītāju ±25% robežās.

Cits farmakodinamiskais rādītājs, kas tika novērots efalizumaba terapijas laikā un, kas ir saistīts ar efalizumaba darbības mehānismu, bija paaugstināts kopējais cirkulējošo leikocītu skaits. Kopējā skaita palielināšanās bija vērojama 24 stundu laikā pēc pirmās devas, tā paaugstināšanās saglabājās iknedēļu devu laikā un atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Visvairāk palielinājās cirkulējošo limfocītu skaits. Klīniskajos pētījumos vidējais limfocītu skaits pacientiem, kuri saņēma Raptiva 1,0 mg/kg/nedēļā, bija apmēram divas reizes lielāks, salīdzinot ar izejas datiem. Kopumā ņemot, palielinājās CD4 T-limfocītu skaits, CD8 T-limfocītu skaits, B-limfocītu skaits un galējās šūnu (NK-natural killer) skaits, tomēr, salīdzinot ar citiem šūnu tipiem, galējās šūnu un CD4 šūnu skaita palielināšanās bija relatīvi mazāka kā citiem šūnu tipiem. Pēc efalizumaba 1,0 mg/kg/nedēļā subkutānas devas, limfocītu skaits 8 nedēļu laikā pēc pēdējās devas atgriezās 10% robežās no sākotnējā līmeņa.

Klīniskā efektivitāte

Raptiva efektivitāte, salīdzinot to ar citām sistēmiskās terapijas metodēm, pacientiem ar vidēji smagu vai smagu vulgāro psoriāzi, pretēji pārējām sistēmiskās terapijas metodēm, nav tieši salīdzināta. Patreizējie rezultāti ar Raptiva, salīdzinot ar placebo pēc 12 nedēļas ilgas ārstēšanas dažādās populācijās, norāda uz atbildes reakciju PASI 75 līmenī pret Raptiva terapiju 22% līdz 39% pacientu (skatīt 2. tabulu). Balstoties uz klīnisko pētījumu datiem (skatīt 1. tabulu) un ilglaicīgas ārstēšanas pieredzi, Raptiva ir indicēta pacientiem, kā uzskaitīts apakšpunktā 4.1.

Iepriekšējo sistēmisko terapijas metožu neefektivitāte tiek definēta kā nepietiekama atbildreakcija (PASI <50 vai PGA mazāks nekā labi) vai arī pacienta stāvokļa pasliktināšanās terapijas laikā, un, ja pacientam pietiekami ilgu laiku ir bijusi nozīmēta pareiza deva, lai sasniegtu vēlamu rezultātu vismaz katrai no 3 lielākajām sistēmiskās terapijas metodēm.

Raptiva rekomendēto devu efektivitāte un lietošanas drošība vidēji smagas un smagas vulgārās psoriāzes gadījumā ir pētīta piecos randomizētos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos pētījumos (n=1742). Nav salīdzinošo datu, kas salīdzinātu Raptiva ar citām psoriāzes sistēmiskās terapijas metodēm. Lielākajā pētījumā IMP24011 (n=793) bija iekļauti pacienti (n=526), kuriem, izvērtējot to psoriāzes ārstēšanas slimības vēstures, divas vai vairākas vispārējās ārstēšanas metodes nebija devušas uzlabojumu, vai bijušas kontrindicētas vai bijusi šo ārstēšanas metožu nepanesība. Visu pētījumu primārais vērtēšanas kritērijs bija vienu nedēļu pēc 12 nedēļu terapijas kursa beigšanas novērtēt pacientu daļu, kuriem psoriātisko bojājumu laukums (PA-Psoriasis Area) un smaguma pakāpe (SI-Severity Index) bija samazinājušies par $\geq 75\%$ (PASI - reaģēšana 75). Salīdzinot ar sākuma rādītājiem sekundāros vērtēšanas kritērijos bija ietverta tā pacientu daļa, kuri pēc ārstu vērtējuma statistiskajā globālajā novērtējumā bija sasnieguši minimālu bojājumu vai pakāpi bez bojājumiem, kopējais bojājumu smagums (OLS-Overall Lesion Severity), pacienti, kuriem pēc 12 nedēļu ārstēšanas kursa psoriātisko bojājumu laukums un smaguma pakāpe, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija samazinājušies par $\geq 50\%$ (PASI - reaģēšana 50), vidējo PASI procentuālo rādītāju uzlabošanās laika gaitā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI-Dermatology Life Quality Index) uzlabošanās, psoriāzes simptomu novērtējums (PSA-Psoriasis Symptom Assessment), ārstu dots globālais (kopējais) izmaiņu novērtējums (PGA-Physician's Global Assessment), izmaiņas PASI biezuma komponentē (thickness component), kā arī bojāto ķermeņa virsmas laukumu izmaiņas.

Visos piecos pētījumos, pacientiem, kuri pēc randomizācijas bija iekļauti Raptiva grupā, attiecībā uz primāro vērtēšanas kritēriju, salīdzinot ar placebo grupu, bija vērojams statistiski ticams uzlabojums. Tādi paši rezultāti apstiprinājās arī pacientiem, kuriem citas vispārējās ārstēšanas metodes bija nepiemērotas (skatīt 1. tabulu).

1. tabula Primārais kritērijs: Pacientu daļa, kuriem PASI uzlabošanās pēc 12 nedēļu ārstēšanas kursa ir $\geq 75\%$ (PASI 75)			
	Placebo	Efalizumabs ^a	
Pacientu populācija IMP24011		1.0 mg/kg/nedēļā	Ārstēšanas efektivitāte [95% CI]
Visi pacienti	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Pacienti, kuriem divas vai vairākas vispārējās ārstēšanas metodes nebija devušas uzlabojumu vai bijušas kontrindicētas, vai bijusi šo ārstēšanas metožu nepanesība *	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a p-lielums, kas salīdzina efalizumabu ar placebo, izmantojot loģistiskās regresijas metodi, ņemot vērā sākotnējos PASI rādītājus, iepriekšējo psoriāzes terapiju un ģeogrāfiskos reģionus. ^b p<0.001. * izvērtējot pacientu psoriāzes ārstēšanas slimības vēstures.			

Visos piecos pētījumos, pacientiem, kuri pēc randomizācijas bija iekļauti Raptiva grupā, attiecībā uz primāro vērtēšanas kritēriju (PASI-reaģēšana 75) (skatīt 2. tabulu), kā arī uz visiem sekundārajiem vērtēšanas kritērijiem, salīdzinot ar placebo grupu, bija vērojams statistiski ticams uzlabojums.

2. tabula Primārais galamērķis: Pacientu daļa, kuriem PASI uzlabošanās pēc 12 nedēļu ārstēšanas kursa ir $\geq 75\%$ (PASI 75)			
		Efalizumabs ^a	
Pētījums	Placebo	1.0 mg/kg/nedēļā	Ārstēšanas efektivitāte [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: p-lielums, kas salīdzina efalizumabu ar placebo, izmantojot loģistiskās regresijas metodi, ņemot par pamatu PASI rādītājus pirms psoriāzes ārstēšanas un ģeogrāfiskos reģionus. Pārējie pētījumi: p-lielums, kas salīdzina katru efalizumaba grupu ar placebo, katrā pētījumā izmantojot Fišera ekzakto testu. ^b $p < 0.001$. * Efalizumabs, kas izmantots pētījumā, ir Genentech ražots produkts.			

Laiks līdz slimības recidīvam (uzlabojuma samazināšanās par $\geq 50\%$) pacientiem, kuri reaģēja uz 12 nedēļu terapiju (PASI uzlabošanās $\geq 75\%$) tika novērtēts pētījumā ACD2058g un IMP 24011. Vidējais laiks starp recidīviem ārstēšanas sākuma periodā šiem pacientiem bija 58 līdz 74 dienas pēc pēdējās Raptiva devas. Pētījumā IMP24011, aptuveni pusei no pacientiem (46,8%) kuri daļēji reaģēja (PASI 50% līdz 74%, kas līdzīgs PGA novērtējumam „labi”) pēc 12 nedēļu Raptiva ārstēšanas kursa sasniedza PASI 75 uzlabošanos 24. nedēļā.

Ilglaicīga ārstēšana:

Dati par pagarinātu ārstēšanu (vairāk nekā 12 nedēļas) tika iegūti no atklātajiem, nekontrolētajiem pētījumiem ar iesaistītiem 4311 pacientiem. Vairāk nekā 600 pacienti tika ārstēti ilgāk par 1 gadu, ieskaitot 166 pacientus, kas tika ārstēti ilgāk nekā 2 gadus, līdz pat 3 gadiem. Aptuveni pusei no pacientiem, kas tika ārstēti ilgāk par 1 gadu, bija PASI 75 uzlabošanās (tika uzskatīts, ka visiem pacientiem, kuri izstājās no pētījuma, nebija uzlabošanās).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās:

Efalizumaba maksimālā plazmas koncentrācija pēc subkutānas ievadīšanas tiek sasniegta pēc 1 – 2 dienām. Salīdzinot ar intravenozo ievadīšanu, iegūtie dati liecina par to, ka ieteicamās subkutāni ievadītās devas 1,0 mg/kg/nedēļā vidējā biopieejamība ir apmēram 50%.

Izkliede:

Līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta 4. nedēļā. Lietojot devu 1 mg/kg/nedēļā (ieskaitot sākuma devu 0,7 mg/kg pirmajā ārstēšanas nedēļā) vidējā aprēķinātā efalizumaba koncentrācija

plazmā bija $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. Šķīstamais sadales tilpums centrālajā daļā pēc vienreizējas 0,03 mg/kg intravenozi ievadītas devas bija 110 ml/kg un pēc 10 mg/kg ievades šis rādītājs bija 58 ml/kg.

Biotransformācija:

Efalizumaba metabolisms tiek realizēts iekļaujoties šūnā, kam seko intracelulārā sadalīšanās, kas realizējas vai nu efalizumabam saistoties ar CD11a uz šūnu virsmas vai arī tiek realizēta endocitozes ceļā. Sagaidāmie sadalīšanās produkti ir mazi peptīdi un atsevišķas aminoskābes, kuras tiek izvadītas glomerulārās filtrācijas ceļā. Citohroma P 450 enzīmu sistēma, kā arī konjugācijas reakcijas, nav iesaistītas efalizumaba metabolismā.

Eliminācija:

Efalizumabs tiek izvadīts nelineāras piesātinātas eliminācijas ceļā (tā ir atkarīga no devas). Vidējais līdzsvara stāvokļa koncentrācijas klīrenss subkutāni ievadītas 1 mg/kg/nedēļā devas gadījumā ir 24 ml/kg/ (5-76 ml/kg/dienā robežās).

Eliminācijas pusperiods subkutāni ievadot devu 1 mg/kg/nedēļā ir 5,5-10,5 dienas. Līdzsvara stāvokļa koncentrācijas gadījumā pilnīga eliminācija notiek 25 dienās (13-35 dienu laikā). Svārs ir visnozīmīgākais faktors, kas ietekmē efalizumaba klīrensu.

Ne-linearitāte:

Efalizumabam ir nelineāra farmakokinētika, kas ir atkarīga no devas un kuru var izskaidrot ar efalizumaba specifiskās saistīšanās ar šūnu virsmas CD11a receptoriem piesātinājumu. Tas parāda, ka receptori, kuri ietekmē efalizumaba klīrensu, tiek piesātināti, ja efalizumaba koncentrācija plazmā ir vairāk kā 1 µg/ml.

Analizējot farmakokinētiku populācijā, tika noskaidrots, ka svārs ietekmē efalizumaba klīrensu. Sākotnējais PASI stāvoklis, limfocītu skaits un vecums klīrensu ietekmēji maz; dzimumam un etniskajai izcelsmei nebija nozīmes. Efalizumaba farmakokinētika bērniem nav pētīta. Efalizumaba farmakokinētika nieru vai aknu darbības traucējumu gadījumā nav tikusi pētīta.

Antivielas pret efalizumabu tika atrastas tikai 6% izmeklēto pacientu. Šim nelielajam pacientu skaitam farmakodinamiskajos un farmakokinētiskajos rādītājos netika novērotas izmaiņas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Efalizumabam nav krustotas iedarbības ar citu sugu (kā tikai ar cilvēku un šimpanzes) CD11a subpopulāciju. Tādēļ arī prasībām atbilstoši medikamenta ne-klīniskās drošības dati ir ierobežoti un nav iespēju drošību izvērtēt plašos apmēros. Tika novērota inhibējoša iedarbība uz humorālajām un T-šūnu atkarīgajām imūnreakcijām. Peļu, kurām ievadīja efalizumaba antivielu analogu, mazuļiem tika novērota T-šūnu atkarīgās imunitātes pazemināšanās vismaz līdz 11 nedēļu vecumam. Tikai 25 nedēļu vecumā šis pazeminājums vairs nebija būtisks.

Pretējā gadījumā, efekti, kas tika novēroti ne-klīniskajos pētījumos, varētu būt attiecināmi uz efalizumaba farmakoloģiju.

6 mēnešu pētījumā ar p53 savvaļas tipa pelēm pēc 6 mēnešu ārstēšanās ar efalizumaba antivielu analogu limfomas netika novērotas.

Organogēnēzes laikā pelēm teratogēni efekti netika novēroti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai:

Polisorbāts 20

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Saharoze

Šķīdinātājs:
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc atšķaidīšanas šķīdumu ieteicams ievadīt nekavējoties (skatīt arī apakšpunktu 6.4).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2° C - 8° C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas ietekmes.

No mikrobioloģijas viedokļa, medikaments jāievada nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un šķīdināšanas. Ja medikaments netiek ievadīts tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs. Uzglabāšanas laikā, ja vien šķīdināšana nav veikta kontrolētos un pilnībā aseptiskos apstākļos, normāli nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, uzglabājot temperatūrā 2° C - 8° C.

Pagatavotais šķīdums pēc fizikāli-ķīmiskām īpašībām ir stabils 24 stundas temperatūrā 2° C - 8° C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pulveris:

Flakons, kas gatavots no bezkrāsaina 1. klases stikla, ar butila gumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Šķīdinātājs:

Stikla (1. klases) pilnšļirce

Raptiva ir pieejams:

Iepakojumos, kuros ir 1 flakons ar pulveri, 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju, 1 EasyMIX adapteris šķīdināšanai un 1 adats injekcijai.

Iepakojumos, kuros ir 4 flakoni ar pulveri, 4 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 4 EasyMIX adapteri šķīdināšanai un 4 adatas injekcijai.

Iepakojumos, kuros ir 12 flakoni ar pulveri, 12 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 12 EasyMIX adapteri šķīdināšanai un 12 adatas injekcijai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi nosacījumi

Raptiva paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms ievadīšanas viena Raptiva flakona saturu jāatšķaida ar šķīdinātāju. Pēc flakona satura, kas paredzēts vienreizējai lietošanai, šķīdināšanas 1,3 ml pievienotajā ūdenī injekcijām tiek iegūts apmēram 1,5 ml šķīduma, kas nodrošina Raptiva 100 mg/ml ievadīšanu. Maksimālā ievadāmā Raptiva deva ir 125 mg/1,25 ml.

Šķīdumam jāatšķaidās ne ilgāk kā 5 minūšu laikā. Iegūtais šķīdums ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, to nedrīkst ievadīt, ja tajā ir neizšķīdušas daļiņas vai tas nav dzidrs.

Iepakojumā ir klāt pievienota detalizēta lietošanas instrukcija.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURSI

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 20. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(I) UN RAŽOŠANAS
LICENCES ĪPAŠNIEKS(I), KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(I) UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(I), KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(u) nosaukums un adrese

Genentech, INC.

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

ASV

Ražotāja(u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck Serono S.p.A.

Via L. Einaudi 11,

00012 Guidonia Montecelio (Rome)

Itālija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

UZ ĀRĒJĀ IESAIŅOJUMA NEPIECIEŠAMĀ INFORMĀCIJA

IEPAKOJUMS AR 1 FLAKONU UN 1 PILNŠLIRCI

IEPAKOJUMS AR 4 FLAKONIEM UN 4 PILNŠLIRCĒM

IEPAKOJUMS AR 12 FLAKONIEM UN 12 PILNŠLIRCĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raptiva 100 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Efalizumabs (Efalizumab)

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS(I)

Viens flakons ar pulveri nodrošina 125 mg efalizumaba (Efalizumab) ievadīšanu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 20, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 pilnšlirce ar 1,3 ml šķīdinātāja.
1 EasyMIX adapteris šķīdināšanai.
1 adats injekcijai.

4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.
4 pilnšlirces ar 1,3 ml šķīdinātāja.
4 EasyMIX adapteri šķīdināšanai.
4 adatas injekcijai.

12 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.
12 pilnšlirces ar 1,3 ml šķīdinātāja.
12 EasyMIX adapteri šķīdināšanai.
12 adatas injekcijai.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabājiet bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Šķīdums jāievada uzreiz pēc pagatavošanas.

9. ĪPAŠI GLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS KLASIFIKĀCIJA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

raptiva 100 mg/ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**RAPTIVA 100 MG/ML FLAKONS, ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Raptiva 100 mg/ml
Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Efalizumab
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Nodrošina 125 mg ievadīšanu

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**ŠĶĪDINĀTĀJS PILNŠĻIRCĒ, ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Šķīdinātājs lietošanai kopā ar Raptiva
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,3 ml pilnšļircē

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA : INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Raptiva 100 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Efalizumabs (Efalizumab)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Raptiva un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Raptiva lietošanas
3. Kā lietot Raptiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Raptiva
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR RAPTIVA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Raptiva ir medikaments psoriāzes sistēmiskai ārstēšanai.

Sistēmiskās terapijas metodes ir medikamenti, kas tiek ņemti iekšķīgi vai arī tiek injicēti un tie nokļūst organismā un ietekmē to kopumā.

Raptiva ir medikaments, kas satur efalizumabu, kurš ir iegūts izmantojot biotehnoloģijas metodes. Tas ir iegūts ar gēnu inženierijas metodi no zīdītāju šūnām. Efalizumabs ir monoklonālās antivielas. Monoklonālās antivielas ir proteīni, kuri spēš atpazīt un saistīties ar citiem cilvēka organismā esošiem proteīniem. Efalizumabs samazina iekaisumu psoriātiskos bojājuma perēkļos, līdz ar to uzlabojot bojāto ādas rajonu stāvokli.

Terapeitiskās indikācijas

Vidēji smaga vai smaga hroniska vulgārā psoriāze pieaugušajiem, kura nepadodas terapijai vai arī, ja ir kontraindikācijas vai arī ir kādas citas vispārējās ārstēšanas metodes (piemēram, ciklosporīns, metotreksāts un PUVA) nepanesība.

Raptiva indikācijas ierobežo patreizējie efektivitātes dati un ierobežotā ilgtermiņa ārstēšanas ar Raptiva pieredze.

2. PIRMS RAPTIVA LIETOŠANAS

Pirms lietojiet kādu medikamentu, jautājiest padomu ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet Raptiva šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret efalizumabu vai kādu citu Raptiva sastāvdaļu.
- Ja Jums ir vai ir bijis ļaundabīgs audzējs.
- Ja Jums ir aktīva tuberkuloze un kāda cita smaga infekcija. Simptomi, kas varētu liecināt par to, ka Jums ir kāda infekcija, ir drudzis, brūces, nogurums, zobu problēmas, stiprs klepus, kas ilgst vairāk kā 2 nedēļas, sāpes krūtīs vai arī asiņu vai krēpu atklepošana.
- Ja Jums nav vulgārā psoriāze, bet gan citas psoriāzes formas (piemēram, daudz smagākas psoriāzes formas, kā diagnosticējis ārsts).
- Ja Jums ir diagnosticēti imūnās sistēmas darbības traucējumi.

Ir svarīgi izstāstīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijis kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem.

Īpaša piesardzība, lietojot Raptiva, nepieciešama šādos gadījumos:

- Ja Jums rodas kādas nopietnas paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas, tādas kā vispārēja ķermeņa nieze, ādas apsārtums un pietūkums vai arī izsitumi, nekavējoties par to informējiet savu ārstu vai arī griezieties pēc palīdzības tuvākajā medicīnas iestādē.
- Jums var ātrāk pievienoties infekcijas. Ja Jums attīstās kāda infekcija vai ievērojat jebkādas jaunas vai pēkšņas izmaiņas domāšanā, līdzsvara noturēšanā, izturībā, runāšanā, staigāšanā vai redzes izmaiņas, noteikti kontaktējieties ar savu ārstu. Viņš/viņa noteiks, vai turpināt ārstēšanu rūpīgā uzraudzībā vai arī Jums ir nepieciešams pārtraukt Raptiva lietošanu.
- Ja Jums terapijas laikā attīstās ļaundabīgs audzējs. Lūdzu, kontaktējieties ar savu ārstu, kurš izlems vai Jums ir nepieciešams pārtraukt Raptiva lietošanu.
- Ja Jums terapijas laikā parādās kādas pazīmes vai simptomi, kas ir saistīti ar anēmiju (samazināts eritrocītu skaits, kā rezultātā āda var palikt bāla un var rasties nespēks un elpas trūkums), lūdzu nekavējoties par to pastāstiet savam ārstam, kurš izlems, vai Jums ir nepieciešams pārtraukt Raptiva lietošanu.
- Ja Jums parādās kādas pazīmes vai simptomi, kas ir saistīti ar samazinātu trombocītu skaitu, piemēram, viegli rodas asiņošana no smaganām, asinsizplūdumi vai punktveida sarkani plankumiņi uz ādas, lūdzu nekavējoties par to pastāstiet savam ārstam. Viņš/viņa noteiks, vai turpināt ārstēšanu rūpīgā uzraudzībā vai arī Jums ir nepieciešams pārtraukt Raptiva lietošanu.
- Dažiem pacientiem divas dienas pēc pirmajām divām injekcijām ir tādas reakcijas kā galvassāpes, drudzis, slikta dūša un vemšana. Pārsvarā šīs reakcijas ir viegli vai mēreni izteiktas. Ja ievērojat, ka kāda no šīm reakcijām pēc otrās injekcijas nepāriet, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jūs pārtrauksiet Raptiva terapiju (un tas īpaši attiecas uz slimniekiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu), psoriāze var ievērojami pasliktināties. Ārsts var Jūs novērot un nozīmēt Jums atbilstošu terapiju.
- Ja psoriāze pasliktinās vai arī attīstās artrīts, lūdzu, informējiet par to ārstu. Viņš/viņa izlems vai Jums ir nepieciešams pārtraukt Raptiva lietošanu vai arī turpināt ārstēšanu, to rūpīgi kontrolējot.
- Ja esat nolēmis saņemt kādu vakcīnu, lūdzu, apspriedieties par to ar savu ārstu. Ir daži vakcīnu veidi, kurus Jūs Raptiva lietošanas laikā nedrīkstāt saņemt. Var būt nepieciešams 8 nedēļas pirms vakcinācijas pārtraukt ārstēšanu ar Raptiva.
- Ja Jūsu svars pēkšņi ir mainījies, lūdzu par to informējiet savu ārstu. Ārsts aprēķinās pareizo devu atbilstoši Jūsu jaunajam svaram.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Lūdzu, apspriedieties ar savu ārstu, ja plānojat saņemt kādas vakcīnas (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Raptiva, nepieciešama šādos gadījumos”).

Ārstēšanas laikā ar Raptiva Jūs varat būt daudz uzņēmīgāks pret infekcijām (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Raptiva, nepieciešama šādos gadījumos”) un šo efektu var pastiprināt citas zāles, kas tiek lietotas psoriāzes ārstēšanai, un tas var Jūs padarīt vēl uzņēmīgāku pret infekcijām. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs jau saņemat kādu medikamentu psoriāzes ārstēšanai.

Raptiva var lietot kopā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem.

Grūtniecība

Nav zināms, vai Raptiva var negatīvi ietekmēt Jūsu bērnu, ja esat stāvoklī, kā arī vai tas var ietekmēt grūtniecības iestāšanās iespējamību. Tādēļ, ja esat stāvoklī, lūdzu nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, tad grūtniecības iestāšanās nav vēlama un Jums jālieto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi Raptiva lietošanas laikā.

Zīdīšanas periods

Iespējams, ka efalizumabs izdalās mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, tad ārsts Jums ieteiks vai nu pārtraukt zīdīšanu vai arī uz zīdīšanas laiku pārtraukt Raptiva lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Raptiva lietošanai nevajadzētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. KĀ LIETOT RAPTIVA

Vienmēr lietojiet Raptiva tieši tā, kā noteicis ārsts. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceītam.

Devas pieaugušajiem (18-64 gadi) un vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem)

Parasti vienreizēja sākuma injekcija devā 0,7 mg/kg ķermeņa masas, bet turpmāk katru nedēļu jāievada 1,0 mg/kg ķermeņa masas. Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Jums jāinjicē. Terapija ilgst 12 nedēļas. Turpināt terapiju var tikai tiem pacientiem, kuriem slimība padodas šai terapijai un ārsts apspriedīsies ar Jums par Jūsu terapijas atbildreakcijas pakāpi.

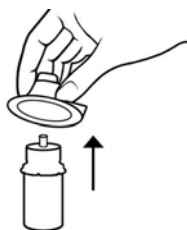
Ievadīšanas metode un veids

Raptiva ir jāievada tieši zem ādas (subkutāni). Tas ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Injekciju Jūs varat veikt pats vai arī kāda cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai arī ārsts. Jums jāturpina injicēt Raptiva tik ilgi, cik to norādījis Jūsu ārsts.

Pulveris, kas atrodas flakonā ir paredzēts atšķaidīšanai (sajaukšanai) ar šķīdinātāju.

Ja ievadāt Raptiva, lūdzu uzmanīgi izlasiet sekojošos norādījumus un secīgi tos izpildiet:

- Nomazgājiet rokas. Svarīgi, lai jūsu rokas un lietojamie priekšmeti būtu pēc iespējas tīrāki.
- Izņemiet Raptiva no ledusskapja un izvietojiet visus priekšmetus uz tīras virsmas:
 - Viens flakons, kas satur Raptiva pulveri
 - Viena pilnšļirce ar šķīdinātāju
 - Viens EasyMIX adapteris šķīdināšanai
 - Divas spirta salvetes
 - Viena adata subkutānai injekcijai, un
 - Kontainers asiem priekšmetiem
- Noņemiet no Raptiva flakona un ar šķīdinātāju piepildītās pilnšļirces aizsargvāciņus. Ar spirta salveti noslaukiet flakona vāciņu.
- Turot EasyMIX ārējo vāciņu, uzmanīgi atvelciet uz aizmuguri un noņemiet aizsargplēvi, izmantojot cilpiņu. Tādējādi parādīsies plastmasas spices gals, ar kuru Jūs veiksiet dūrienu flakonā. Jūs nedrīkstat pieskarties šim apvidum.
- Turot EasyMIX ārējo vāciņu, novietojiet to flakona augšpusē, tad spiediet to uz leju tā, lai plastmasas spices gals izdurtos cauri flakona gumijas aizbāžnim.
- Pirms noņemat ārējo vāciņu, pārliecinieties vai EasyMIX adapteris ir cieši pievienots flakonam.



- Noņemiet pilnšļirci aizsarguzgali.
- Pievienojiet šķīdinātāju saturošo pilnšļirci EasyMIX adapterim, izmantojot darbības ‘spiest un pagriezt’.

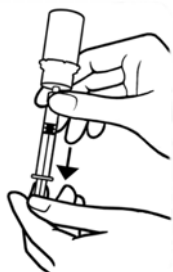


- Ļoti lēni spiediet uz leju šļirces virzuli, lai ievadītu visu šķīdinātāju Raptiva flakonā.
- Atstājot šļirci flakonā, lēnām pasvārstiet flakonu, lai zāles izšķīdinātu šķīdinātājā.

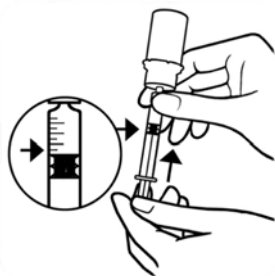


Nekratiet (Kratīšana var saputot Raptiva šķīdumu). Kopumā izšķīšanai jānotiek ne ilgāk kā 5 minūšu laikā. Pēc tam, kad pulveris ir izšķīdis, pārbaudiet, ka iegūtais šķīdums ir dzidrs un bez daļiņām. Iegūtajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz gaiši dzeltenam šķīdumam un bez daļiņām. Raptiva ar citiem preparātiem sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst un Raptiva nedrīkst atšķaidīt ar citu šķīdinātāju.

- Apgrīziet flakonu otrādi kopā ar joprojām pievienoto šļirci. Lēnām ievelciet šķīdumu šļircē, ievelkot no flakona vairāk nekā ir paredzētā deva. Flakonā var palikt neliels daudzums putas vai dažas gaisa pūslīši. Ar joprojām flakonam pievienotu šļirci, pārbaudiet vai šļircē nav gaisa pūslīši.
- Viegli piesitiet šļirci, līdz viss gaiss sakrājas šļirces augšgalā, pie adatas.



- Maigi bīdiet šļirces virzuli uz augšu līdz nepieciešamajai devai. Tādējādi Jūs arī izvadīsiet gaisa pūslīšus no šļirces flakonā. Jā Jūs ielaidāt atpakaļ flakonā par daudz Raptiva, vienkārši atkārtojiet ievilkšanas procesu un turpiniet.



- Pārbaudiet, vai ir paņemta nepieciešamā deva, tad atvienojiet šļirci no EasyMIX adaptera, izmantojot ‘grozīt un vilkt’ darbību.

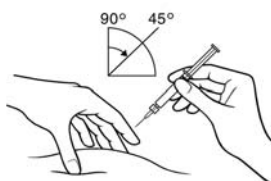
Tagad var pievienot injicēšanai paredzēto adatu.

- Paņemiet injicēšanai paredzēto adatu un, nenoņemot tās aizsargvāciņu, uzmanīgi uzskrūvējiet to uz šļirces gala.

Tagad var izvēlēties un sagatavot injekcijas vietu.

Ārsts vai medicīnas māsa jau būs Jums ieteikuši, kur injicēt. Parasti tas ir sēžamvietā, vēdera priekšējā sienā, augšdelmā. Injekcijas vietas ir jāmaina.

- Notīriet izvēlēto apvidu ar spirta salveti. Noņemiet injekcijas adatas aizsargvāciņu. Nekavējoties veiciet injekciju sekojoša veidā: stingri saņemiet ādu un ar šautriņu mešanai līdzīgu kustību ieduriet adatu ādā 45° – 90° leņķī. Injicējiet zemādā kā jums mācīts. Neinjicējiet tieši vēnā. Nedaudz atvelciet šļirces virzuli. Ja parādās asinis, tas nozīmē, ka adata ir iekļuvusi asinsvadā. Neinjicējiet, bet gan izvelciet adatu un injicējiet atkārtojiet injekcijas procedūru. Lēnām injicējiet šķīdumu, viegli spiežot virzuli. Nesteidzieties un injicējiet visu šķīdumu. Nekavējoties izvelciet adatu un ar apļveida kustību notīriet ādu ar spirta salveti.



- Izmetiet visus lietotos priekšmetus: kad esat pabeidzis injekciju, nekavējoties izmetiet lietotās šļirces un tukšos stikla iepakojumus, vēlams īpašā konteinerā asiem priekšmetiem. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Ja esat lietojis Raptiva vairāk nekā noteikts

Ja esat ievadījis Raptiva vairāk nekā ir nozīmējis ārsts, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Ieteicams Jūs novērot vai neparādās kādas pazīmes vai simptomi, kas liecinātu par blakusparādībām un tādā gadījumā Jums nekavējoties tiks nozīmēta atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Raptiva

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Lūdzu, kontaktējieties ar ārstu, ja esat aizmirsis ievadīt 2 vai vairāk Raptiva devas.

Ja ārstēšana ar Raptiva tiek pārtraukta

Ja ārstēšana ar Raptiva tiek pārtraukta bez aizvietojošas terapijas, psoriāze var ievērojami pasliktināties (skatīt “Īpaša piesardzība, lietojot Raptiva, nepieciešama šādos gadījumos”).

Gadījumā, ja terapija ar Raptiva tiek atkārtota, Jums ir jāievēro ārsta norādījumi. Atkārtotas ārstēšanas gadījumā, salīdzinot ar iepriekšējo ārstēšanu, reakcija uz Raptiva var būt vājāka vai nepietiekosa. Turpināt terapiju var tikai tad, ja tiek novērota pietiekama atbildreakcija. Ārsts Jums ieteiks, ko darīt gadījumā, ja šī atbildreakcija uz ārstēšanu ir nepietiekama vai arī, ja Jūsu slimība pasliktinās. (Skatīt arī “Īpaša piesardzība, lietojot Raptiva, nepieciešama šādos gadījumos”).

Ja Jums ir kādi citi jautājumi par medikamenta lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Raptiva var radīt iespējamās blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas..

Blakusparādības, kas ir minētas šajā sadaļā, ir uzskaitītas, ņemot vērā to sastopamības biežumu. Šim nolūkam tiek lietota sekojoša klasifikācija:

- Ļoti bieži: blakusparādības var izpausties biežāk kā 1 no 10 pacientiem;
- Bieži: blakusparādības var izpausties 1 līdz 10 pacientiem no 100 pacientiem;
- Retāk: blakusparādības var izpausties 1 līdz 10 pacientiem no 1000 pacientiem;
- Reti: blakusparādības var izpausties 1 līdz 10 pacientiem no 10 000 pacientu;
- Ļoti reti: blakusparādības var izpausties retāk kā 1 pacientam no 10 000 pacientu;

Raptiva, pirmo 48 stundu laikā pēc injekcijas, var izsaukt vieglus vai mēreni izteiktus gripai līdzīgus simptomus, tādus kā galvassāpes, drebuļi, slikta dūša, sāpes muskuļos un reizēm drudzis. Šie simptomi ir sastopami ļoti bieži un visbiežāk parādās pēc pirmajām divām devām, bet ārstēšanu turpinot tie samazinās. Ja kāds no šiem simptomiem ir ļoti izteikts vai arī saglabājas ilgāku laiku, Jums jākonsultējas ar savu ārstu. Klīniskajos pētījumos reizēm bija redzami blakusefekti injekcijas vietā, kā arī sāpes injekcijas vietā.

Nekavējoties pārstāji lietot Raptiva un informējiet savu ārstu vai arī griezieties tuvējā medicīnas iestādē, ja Jūs:

- Ievērojat pastiprinātu jutību vai alerģiskas reakcijas, tādu kā anafilaksi. Alerģisko reakciju simptomi ir bieži sastopami un pārsvarā tie ir ķermeņa vispārēja nieze, nātrene, ādas apsārtums vai izsitumi. Anafilakse ir ļoti nopietna alerģiska reakcija, kas var izpausties ar reiboni, vemšanu, pazeminātu asinsspiedienu un apgrūtinātu elpošanu. Smagu alerģisko reakciju gadījumā ir nepieciešama tūlītēja medicīniskā palīdzība, jo smagas alerģiskās reakcijas var apdraudēt dzīvību.
- Pamanāt simptomus, kas liecina par zemu trombocītu līmeni asinīs, piemēram, viegli izsaucama asiņošana no smaganām, asinsizplūdumi vai punktvēda sarkani plankumiņi uz ādas. Šie simptomi ir sastopami reizēm.
- Pamanāt simptomus, kuri liecina par nervu darbības traucējumiem, piemēram, tirpšana vai arī sākas vājums kājās vai rokās vai jaunas vai pēkšņas izmaiņas domāšanā, līdzsvara noturēšanā, izturībā, runāšanā, staigāšanā vai redzes izmaiņās.
- Parādās smagas galvassāpes, ko pavadā spranda stīvums (stīvums pakausī). Tas var attīstīties retos gadījumos, īpaši ārstēšanas sākumā.
- Ja Jums ir diagnosticēts ļaundabīgs audzējs.
- Ja attīstās difūzi izsitumi uz ādas vai parādās čūlas mutes dobumā.

Apspriedieties ar savu ārstu par Jūsu vispārējo veselības stāvokli, ja ievērojat, ka Jums ir:

- Muguras sāpes, locītavu sāpes, galvassāpes, vemšana, vājums, nogurums vai izsitumi. Šie bieži sastopamie blakusefekti nav tieši saistīti ar Raptiva lietošanu, bet ir bijuši novēroti Raptiva lietošanas laikā. Jūsu ārsts vēlēšies Jūs rūpīgi izmeklēt un veikt asins analīzes.
- Drudzis vai arī Jūs domājat, ka Jums ir infekcija. Raptiva ietekmē imūnsistēmu, kas savukārt var potenciāli paaugstināt saslimstību ar infekciju slimībām vai arī izraisīt esošo infekciju paasināšanos. Infekcijas ir sastopamas ļoti bieži.
- Psoriāzes paasinājums vai recidīvs vai izteikta pasliktināšanās, kā arī sarkani, iekaisuši psoriātiskie bojājumi, dažreiz tie var būt kopā ar roku vai kāju piepampumu vai locītavu iekaisumu, īpaši, kas parādās pēc Raptiva lietošanas pārtraukšanas. Šie blakusefekti ir bieži sastopami.
- Elpas trūkums vai pastāvīgas elpošanas grūtības.
- Sejas parēzes pazīmes, parasti vienā sejas pusē (piemēram, sejas muskuļu vājums vai negribēta šķidruma izlīšana no mutes) pirms kurām, iespējams, ir bijušas sāpes auss apvidū. Parasti pacientiem sejas parēze pāriet dažu nedēļu laikā bez ārstēšanas.

Izmaiņi var būt daži laboratoriskie rādītāji, piemēram, balto vai sarkano asins šūnu (ieskaitot leukocītu un limfocītu) skaits, kā arī sārmainās fosfatāzes un ALT līmenis (asins laboratoriskie rādītāji). Šīs izmaiņas, kuras var būt saistītas ar Raptiva lietošanu, parasti var noteikt veicot asins analīzes.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT RAPTIVA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā 2° C - 8° C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas ietekmes.

Nelietot Raptiva pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot, ja ievērojat, ka šķīdums nav dzidrs vai arī satur daļiņas.

Lai nodrošinātu sterilitāti, Raptiva jāievada nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un šķīdināšanas.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Valcājiel farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko satur Raptiva

- Aktīvā viela ir efalizumabs, katrs flakons nodrošina 125 mg efalizumaba (Efalizumab) ievadišanu.
- Pārējās sastāvdaļas ir polisorbāts 20, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze.
- Katra pilnšļirce ar šķīdinātāju satur pietiekamu daudzumu ūdens injekcijām, lai varētu pagatavot injekciju šķīdumu.

Raptiva ārējais izskats un iepakojums

Raptiva ir pulvera un šķīdinātāja veidā injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balta vai gandrīz balta masa un šķīdinātājs ir dzidrs bezkrāsains šķidrums. Medikaments ir pieejams iepakojumos, kuros ir 1 flakons ar pulveri, 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju, 1 EasyMIX adapteris šķīdināšanai, 1 adats injekcijai, kā arī iepakojumos, kuros ir 4 flakoni ar pulveri, 4 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 4 EasyMIX adapteri šķīdināšanai, 4 adatas injekcijai un iepakojumos, kuros ir 12 flakoni ar pulveri, 12 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 12 EasyMIX adapteri šķīdināšanai un 12 adatas injekcijai. Visi iepakojuma lielumi tīrā vai nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FI-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Serono Nordic AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

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