

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raptiva 100 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat een uit te nemen hoeveelheid van 125 mg efalizumab.

Reconstitutie met het oplosmiddel geeft een oplossing die 100 mg/ml efalizumab bevat.

Efalizumab is een recombinant humaan monoclonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in genetisch gemanipuleerde ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO). Efalizumab is een IgG1 kappa immunoglobuline, dat een humane sequentie in de constante regio bevat en een murine sequentie in de complementair bepalende licht- en zwaar-keten regio bevat.

Hulpstoffen: 2,5 mg polysorbaat 20, 3,55 mg histidine, 5,70 mg histidine hydrochloride monohydraat, 102.7 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is een wit tot vuilwit vast poeder.

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof.

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 5.9 – 6.5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis die geen respons hebben gegeven op, of een contra-indicatie hebben voor, of intolerant zijn voor andere systemische therapieën inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA (zie rubriek 5.1 – Klinische werkzaamheid).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Raptiva moet worden gestart door een arts gespecialiseerd in dermatologie.

Een enkelvoudige begindosis van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht wordt gevolgd door wekelijkse injecties van 1,0 mg/kg lichaamsgewicht (de maximale enkelvoudige dosis mag niet groter zijn dan 200 mg).

Het volume dat moet worden geïnjecteerd moet als volgt worden berekend:

Dosis	Injectievolumen per 10 kg lichaamsgewicht
Enkelvoudige begindosis: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Vervolg doses: 1 mg/kg	0,1 ml

De duur van de behandeling is 12 weken. De behandeling mag uitsluitend voortgezet worden bij patiënten die een goede respons vertonen op de behandeling (PGA goed of beter). Voor informatie over beëindigen van de therapie zie rubriek 4.4.

Kinderen en jong volwassenen (< 18 jaar)

Raptiva wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar, vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Gebruik bij ouderen (≥ 65 jaar)

De dosering en het toedieningsschema bij ouderen is hetzelfde als bij volwassenen (zie ook rubriek 4.4).

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

Er zijn geen onderzoeken gedaan bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Bij de toediening van Raptiva aan dergelijke patiënten moet voorzichtigheid worden betracht.

Wijze van toediening

Raptiva moet via een subcutane injectie worden toegediend. Het middel moet steeds op een andere injectieplaats worden toegediend.

Voor instructies voor gebruik, zie rubriek 6.6.

Na een goede instructie in de reconstitutie en in de injectietechniek kunnen patiënten zichzelf Raptiva per injectie toedienen, mits de behandelend arts van mening is dat dit geschikt is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor efalizumab of voor een van de hulpstoffen.

Patiënten met maligniteiten in de anamnese.

Patiënten met actieve tuberculose of een andere ernstige infectie.

Patiënten met specifieke vormen van psoriasis zoals guttata, erythroderme of pustuleuze psoriasis als enige of overheersende vorm van psoriasis.

Patiënten met immuundeficiënties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het immuunsysteem

a) Infecties

Raptiva is een selectieve immunosuppressor, welke de T-lymfocytenfunctie verandert en de afweer tegen infecties kan beïnvloeden. Het heeft het vermogen om het risico op of de ernstigheid van infecties te verhogen, bv. tuberculaire pneumonie, en latente, chronische infecties b.v. JC-virusinfectie te reactiveren. Patiënten die tijdens een behandeling met Raptiva een infectie krijgen moeten worden gecontroleerd; afhankelijk van de ernst van de infectie moet de toediening van Raptiva worden gestaakt. Bij de toediening van Raptiva aan een patiënt met een anamnese van klinisch significante, recidiverende infecties moet voorzichtigheid worden betracht.

Het gebruik van Raptiva kan in verband gebracht worden met een verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Eén geval van JC-virusinfectie, resulterend in PML, is gemeld tijdens postmarketing surveillance bij een patiënt met psoriasis die behandeld werd met Raptiva (zie rubriek 4.8).

De patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op nieuwe of verergerde neurologische symptomen of aanwijzingen die op PML kunnen duiden (zoals verminderde cognitie, stoornissen van het gezichtsvermogen, hemiparese, gewijzigde mentale toestand of gedragswijzigingen). Als PML vermoed wordt, dient verdere toediening worden opgeschort totdat PML is uitgesloten. De arts moet de patiënt beoordelen om vast te stellen of de symptomen kenmerkend zijn voor een neurologische disfunctie, en als dat het geval is, of deze symptomen mogelijk duiden op PML. Als er enige twijfel bestaat, dient verdere beoordeling overwogen te worden, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrastmiddel, onderzoek van de liquor op viraal DNA van het JC-virus en herhaalde neurologische beoordelingen.

Patiënten dienen ook te worden geadviseerd om hun partner of de verzorgers te informeren over hun

behandeling, omdat zij de symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is. Als een patiënt PML ontwikkelt, dient het gebruik van Raptiva permanent worden gestaakt.

b) Vaccinaties

Beperkte gegevens zijn beschikbaar over de effecten van vaccinatie. Nieuwe vaccinaties, welke tijdens de Raptivabehandeling gegeven worden, kunnen lagere antilichaamwaarden induceren, dan welke worden waargenomen in onbehandelde patiënten, maar de klinische betekenis hiervan is onbekend. Patiënten mogen geen levende en verzwakte levende vaccins toegediend krijgen tijdens een behandeling met Raptiva. Voor vaccinatie, dient een behandeling met Raptiva stopgezet te worden gedurende 8 weken en kan hervat worden 2 weken na de vaccinatie (zie rubriek 4.5).

c) Maligniteiten- en lymfoproliferatieve aandoeningen

Het is nog niet bekend of Raptiva het risico voor het ontstaan van lymfoproliferatieve aandoeningen of andere maligniteiten in psoriasispatiënten vergroot. De toediening van Raptiva moet worden gestaakt wanneer een patiënt tijdens de behandeling een maligniteit ontwikkelt (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Raptiva is niet onderzocht in combinatie met immunosuppressieve systemische anti-psoriasisgeneesmiddelen. Daarom worden combinatietherapieën met deze producten niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Immuun-gemedieerde hemolytische anemie

In post-marketing surveillance zijn geïsoleerde gevallen van ernstige hemolytische anemie gemeld tijdens een behandeling met Raptiva. In zulke omstandigheden dient de behandeling met Raptiva gestopt te worden.

Trombocytopenie

Trombocytopenie kan ontstaan tijdens een behandeling met Raptiva en kan gepaard gaan met klinische verschijnselen als ecchymosen, spontaan ontstaan van hematomen of mucocutane bloedingen. Wanneer deze verschijnselen ontstaan moet de toediening van efalizumab direct worden gestaakt, het aantal trombocyten moet worden bepaald en er moet meteen een gerichte symptomatische behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Aanbevolen wordt om voor het begin van een behandeling met Raptiva en periodiek tijdens de behandeling het aantal trombocyten te bepalen. Het wordt aanbevolen deze bepalingen tijdens de eerste fase van de behandeling frequent (d.w.z. maandelijks) uit te voeren, en daarna minder vaak (d.w.z. eenmaal per drie maanden).

Inflammatoire polyradiculoneuropathie

Gevalen van inflammatoire polyradiculoneuropathie zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met Raptiva (zie rubriek 4.8). Patiënten herstelden na beëindiging van de behandeling met Raptiva, daarom zou met Raptiva gestopt moeten worden na de diagnose van inflammatoire polyradiculoneuropathie.

Overgevoeligheid en allergische reacties

Evenals elk ander recombinant product is Raptiva potentieel immunogeen. Daarom moet de toediening van Raptiva direct worden gestaakt wanneer verschijnselen van ernstige overgevoeligheid of van een allergische reactie ontstaan en moet een gerichte behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Artritis

Gevalen van artritis zijn waargenomen tijdens behandeling of na het stoppen met Raptiva. Het wordt aanbevolen de behandeling met Raptiva te beëindigen, indien artritis voorkomt tijdens de behandeling.

Psoriasis

Tijdens behandeling met Raptiva zijn gevallen van exacerbatie van psoriasis, inclusief pustuleuze, erythroderme en guttata subtypes, waargenomen (zie rubriek 4.8). In zulke gevallen wordt aanbevolen de behandeling met Raptiva te beëindigen.

Staken van de behandeling kan een terugkeer of exacerbatie van plaque psoriasis veroorzaken inclusief erythroderme en pustuleuze psoriasis, vooral bij patiënten die niet reageren op de behandeling.

Geleidelijke vermindering van de dosis of de frequentie lijkt geen gunstig effect te hebben.

Staken van de behandeling

Begeleiding van patiënten die stoppen met Raptiva houdt ook nauwkeurige observatie in. In geval van terugkeer of exacerbatie van de ziekte, alsook bij patiënten die stoppen met Raptiva en geen respons vertoonden, moet de behandelend arts de meest aangewezen psoriasisbehandeling als noodzakelijk instellen.

In het geval herbehandeling met Raptiva geïndiceerd is, moeten dezelfde aanwijzingen gevolgd worden als beschreven onder Dosering en wijze van toediening. Herbehandeling kan gepaard gaan met een lagere of een inadequate respons op Raptiva dan in eerdere behandelingsperiodes. De behandeling mag uitsluitend voortgezet worden bij patiënten die een adequate respons vertonen op de behandeling.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen verschillen aangetoond tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten wat betreft de veiligheid en de werkzaamheid. Aangezien er in een oudere populatie gemiddeld meer infecties voorkomen moet voorzichtigheid worden betracht bij de behandeling van ouderen.

Raptiva is niet onderzocht bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen, en moet daarom bij dergelijke patiënten met voorzichtigheid worden toegepast. Zie rubriek 4.8 met betrekking tot de effecten op de leverfunctie.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele studies verricht naar interacties tussen Raptiva en andere geneesmiddelen.

Bepaalde gegevens zijn beschikbaar over de effecten van vaccinatie bij patiënten die worden behandeld met Raptiva.

In een studie van 66 patiënten met matige plaque-psoriasis werden de immuunresponses tijdens en na de Raptivabehandeling onderzocht. Volgend op rappelvaccinaties met tetanustoxoïd (recall-antigen), was het vermogen om een immuunrespons op het tetanustoxoïd op te lopen, behouden in die patiënten welke met Raptiva behandeld werden. Na 35 dagen behandeling met Raptiva, was het aantal patiënten behandeld met efalizumab met positieve huidtest reacties op *Candida* significant afgenomen vergeleken met de placebo groep. Antilichaamrespons op een experimenteel neo-antigen (OX174) was verminderd gedurende de Raptiva-behandeling, maar normaliseerde 6 weken na stopzetten van de Raptiva-behandeling en vertoonde geen tolerantie-inductie. Een pneumokokken vaccin, toegediend 6 weken na stopzetten van Raptiva, gaf normale resultaten. Nieuwe vaccinaties, welke tijdens de Raptiva-behandeling gegeven worden, kunnen lagere antilichaamwaarden induceren, dan welke worden waargenomen in onbehandelde patiënten, maar de klinische betekenis hiervan is onbekend. Patiënten mogen tijdens een behandeling met Raptiva geen levende en verzwakte levende vaccins toegediend krijgen. (Zie rubriek 4.4).

Gezien het werkingsmechanisme van efalizumab zou het effect daarvan op het immuunsysteem kunnen worden versterkt door systemisch toegediende immunosuppressiva die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van psoriasis (zie rubriek 4.4).

Raptiva is bij psoriasispatiënten gebruikt in combinatie met corticosteroïden voor lokale toediening zonder enig ongunstig effect noch met enig waarneembaar significant gunstig effect van de combinatie therapie ten opzichte van de monotherapie met efalizumab.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is bekend dat immunoglobulinen in het algemeen de placenta kunnen passeren. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van efalizumab bij zwangere vrouwen. Dierproeven geven een verstoring van het immuunsysteem bij het nageslacht aan (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger zijn moeten niet worden behandeld met Raptiva.

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Er is geen onderzoek gedaan naar de uitscheiding van efalizumab via de moedermelk, maar het is bekend dat immunoglobulinen in de regel met de moedermelk worden uitgescheiden. Het is tevens aangetoond dat een antilichaam-analoon van efalizumab wordt uitgescheiden via de melk van muizen. Vrouwen moeten tijdens een behandeling met Raptiva geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed op het vermogen een auto te besturen en machines te bedienen. Gezien het farmacologische werkingsmechanisme van efalizumab lijkt het aannemelijk dat het gebruik van Raptiva geen invloed zal hebben op het vermogen van de patiënt om een auto te besturen en machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens een behandeling met Raptiva zijn lichte tot matige, dosis-afhankelijke griepachtige symptomen als hoofdpijn, koorts, koude rillingen, misselijkheid en spierpijn. Tijdens grote placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken werden deze reacties gedurende 12 weken behandeling waargenomen bij ongeveer 41% van de patiënten die met Raptiva werden behandeld en bij 24% van de patiënten die een placebo kregen. Na de eerste fase van de behandeling kwamen deze reacties in de regel minder vaak voor en vanaf de derde en daarop volgende wekelijkse injectie was de frequentie ervan vergelijkbaar met die in de placebo-groep. Antilichamen tegen efalizumab werden slechts bij 6% van de patiënten aangetoond. Bij dit kleine aantal patiënten werden geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek, farmacodynamie, de klinisch relevante bijwerkingen of de klinische werkzaamheid.

De bijwerkingen (Voorkeurstermen) in de totale populatie die klinisch getest is met Raptiva, zijn ingedeeld per frequentie van voorkomen en per Orgaan Klassen Systeem volgens MedDRA. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Orgaan klassen systeem	Zeër vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeër zelden (<1/10.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen						Aseptische meningitis*, ernstige infecties*, JC-virusinfectie, resulterend in progressieve multifocale leuko-encefalopathie*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Leukocytose en lymfocytose		Trombocytopenie			Immuun-gemedieerde hemolytische anemie*
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheds-reacties				
Zenuwstelselaandoeningen			Aangezichtsverlamming (Bell-verlamming)			Inflammatoire polyradiculoneuropathie*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen						interstitiële pneumonitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Psoriasis	Urticaria			erythema multiforme*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Arthralgie Artritis/ psoriatische artritis (exacerbatie/ opflakking)				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige symptomen als koorts, hoofdpijn, koude rillingen, misselijkheid en spierpijn	Rugpijn, Asthenie	Reacties op de plaats van de injectie			
Onderzoeken		Verhoging van alkalische fosfatase Verhoging van ALT				

* Bijwerkingen tijdens postmarketing surveillance geïdentificeerd.

Het veiligheidsprofiel in de doelpopulatie zoals in rubriek 4.1 gedefinieerd, is gelijk aan het veiligheidsprofiel in de totale populatie die behandeld is tijdens de klinische ontwikkeling van Raptiva zoals hierboven gepresenteerd is.

Aanvullende informatie

Langdurige blootstelling

Analyse volgend uit lange termijn gebruik in een cohort van 339 patiënten met matige tot ernstige psoriasis die Raptiva 1 mg/kg/week kregen, onder wie 166 patiënten welke langer dan 2 jaar en tot 3 jaar zijn behandeld, leverde geen noemenswaardige verschillen in frequentie van bijwerkingen vergeleken met 12 weken blootstelling aan Raptiva.

Leucocytose en lymfocytose:

Tijdens grootschalige placebogecontroleerde en langdurige klinische onderzoeken ontstond bij 40 tot 50% van alle patiënten een aanhoudende, asymptomatische lymfocytose tijdens de behandeling met Raptiva. De waarden waren 2,5 tot 3,5 maal zo hoog als de bovengrens van de normaalwaarden. Na het staken van de behandeling daalde het aantal lymfocyten naar de uitgangswaarde. Er werd, bij een lager percentage van de patiënten, een geringe stijging van het aantal neutrofielen en eosinofielen waargenomen.

Trombocytopenie:

De gecombineerde veiligheids-database met 3291 patiënten die met Raptiva zijn behandeld bij het tijdstip van de goedkeuring van de handelsvergunning bevat negen gevallen (0,3%) van trombocytopenie met minder dan 52.000 cellen per µl. Vier van deze patiënten hadden klinische verschijnselen van trombocytopenie. Op grond van de beschikbare trombocytenbepalingen is geconcludeerd dat bij 5 patiënten de daling van het aantal trombocyten begon tussen de 8 en 12 weken na het toedienen van de eerste dosis Raptiva, maar bij de andere patiënten pas in een latere fase. Bij

één patiënt, trad trombocytopenie op 3 weken na het staken van de behandeling. Bij langdurige behandeling tot 3 jaar, werd er een kleine en geleidelijke daling waargenomen in het gemiddelde aantal bloedplaatjes binnen het normale bereik. In dezelfde populatie werden twee gevallen van ernstige trombocytopenie (0,6%) met snel begin waargenomen (zie rubriek 4.4).

Psoriasis:

Tijdens de eerste 12 weken van placebo-gecontroleerde onderzoeken ontstonden bijwerkingen in de vorm van verergering van de psoriasis bij 3,2% van de patiënten die werden behandeld met Raptiva en bij 1,4% van de patiënten die een placebo kregen. Van de 3291 patiënten in de gecombineerde veiligheidsdatabase, vertoonden 39 patiënten een erythroderme of pustuleuze psoriasis (1,2%). Zeventien van deze gevallen trad op na het staken van de behandeling met Raptiva, terwijl 22 optraden tijdens behandeling. Van de gevallen die optraden tijdens de behandeling, traden de meeste gevallen (16/22) op bij patiënten die geen respons op Raptiva vertoonden. Gevallen die optraden na het staken van de behandeling werden zowel bij patiënten die wel en geen respons op Raptiva vertoonden.

Artritis / psoriatische artritis:

Tijdens de eerste 12 weken van placebo-gecontroleerde onderzoeken ontstond artritis en exacerbatie of opflakking van artritis bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met Raptiva en placebo. Bij deze onderzoeken was de incidentie van andere vormen van artritis-gerelateerde bijwerkingen in de Raptiva- en de placebogroep vergelijkbaar.

Griep-achtige symptomen:

Tijdens grote, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken was het percentage Raptiva-patiënten dat melding maakte van verschijnselen als hoofdpijn, koude rillingen, koorts, misselijkheid en spierpijn ongeveer 20% hoger dan het percentage placebo-patiënten met deze verschijnselen. De meeste meldingen van griepachtige verschijnselen werden gedaan na de eerste injectie en het percentage meldingen daalde met meer dan 50% na de tweede injectie. Daarna nam de incidentie van deze verschijnselen af tot dezelfde waarde als bij de patiënten die werden behandeld met een placebo. Het meest voorkomende griepachtige verschijnsel was hoofdpijn. In geen enkel geval waren deze verschijnselen zeer ernstig, en in minder dan 5% van de gevallen waren ze ernstig. In totaal staakte minder dan 1% van de patiënten de behandeling wegens acute griepachtige verschijnselen.

Overgevoeligheid en allergische aandoeningen:

Tijdens grote, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken was het percentage patiënten bij wie een bijwerking ontstond die wees op overgevoeligheid, zoals urticaria, rash en allergische reacties, iets hoger in de Raptiva-groep (8%) dan in de placebo-groep (7%). (Zie rubriek 4.4). Bij langetermijnbehandeling nam de frequentie van overgevoeligheidsgerelateerde bijwerkingen niet toe.

Toename van het alkalische fosfatase-gehalte:

Tijdens grote placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken ontstond bij ongeveer 4,5% van de met Raptiva behandelde patiënten een aanhoudende verhoging van het gehalte aan alkalische fosfatase, terwijl dit bij 1% van de patiënten uit de placebo-groep het geval was. Alle waarden waren 1,5 tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, en normaliseerden na het staken van de behandeling.

Toename van het ALT-gehalte:

Bij ongeveer 5,7% van de patiënten ontstond tijdens een behandeling met Raptiva een toename van het ALT-gehalte, vergeleken met 3,5% bij placebo. Deze toename was in alle gevallen asymptomatisch en in de Raptiva-groep kwamen waarden van meer dan 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde niet vaker voor dan in de placebo-groep. Alle waarden normaliseerden na het staken van de behandeling.

Infecties:

Andere therapieën die de werking van de T-lymfocyten beïnvloeden kunnen gepaard gaan met een verhoogde kans op het ontstaan van ernstige infecties. Tijdens placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken was het percentage infecties bij patiënten die werden behandeld met Raptiva ongeveer 27,3% versus 24,0% bij patiënten die een placebo kregen. Bij de doelpopulatie onderzocht in studie IMP24011 was het percentage infecties bij patiënten die werden behandeld met Raptiva ongeveer

25,7% versus 22,3% bij patiënten die een placebo kregen.

Met betrekking tot ernstige infecties, blijkt dat de overall incidentie uit zowel gecontroleerde als niet gecontroleerde onderzoeken tot 12 weken bij de met Raptiva behandelde patiënten 2,8 per 100 patiënt-jaren was, en 1,4 per 100 patiënt-jaren bij de patiënten die een placebo kregen. De meest frequent voorkomende ernstige infecties waren pneumonie, cellulitis, andere, niet-gespecificeerde infecties, en sepsis. Bij langetermijnbehandeling was de incidentie van ernstige infecties 1,8 per 100 patiëntjaren (zie rubriek 4.4).

Een JC-virusinfectie, resulterend in PML, is gemeld tijdens postmarketing surveillance bij een patiënt met psoriasis die behandeld werd met Raptiva (zie rubriek 4.4).

Klassebijwerkingen

Benigne en maligne neoplasma's:

Een toename van maligniteiten is in verband gebracht met therapieën die invloed hebben op het immuunsysteem. Tijdens placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken was de totale incidentie van maligniteiten (in de meeste gevallen niet-melanomateuze huidkanker) bij de met Raptiva behandelde patiënten hetzelfde als bij de met placebo behandelde patiënten. Bovendien was de incidentie van specifieke tumoren bij Raptiva-patiënten vergelijkbaar met die bij psoriasis-patiënten uit de controlegroep. Er was geen bewijs van een verhoogd risico op maligniteiten van welk soort dan ook, met uitzondering van niet-melanomateuze huidkanker (0,3 versus 0,9 per 100 patiëntjaren, respectievelijk bij korte- en langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).

Inflammatoire polyradiculoneuropathie:

Geïsoleerde gevallen zijn waargenomen tijdens post-marketing onderzoeken. (Zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Tijdens een klinisch onderzoek, waarbij patiënten hogere doses efalizumab kregen (tot 10 mg/kg intraveneus) ontwikkelde een patiënt, die 3 mg/kg intraveneus kreeg, op de dag van de toediening hypertensie, koude rillingen en koorts, waarvoor hij in een ziekenhuis moest worden opgenomen. Een andere patiënt, die een 10 mg/kg efalizumab-dosis intraveneus kreeg, moest na toediening hevig braken, waarvoor ook ziekenhuisopname nodig was. In beide gevallen verdwenen de symptomen zonder gevolgen. Doses van maximaal 4 mg/kg per week subcutaan gedurende 10 weken zijn zonder enig toxisch verschijnsel toegediend.

Er is geen antidotum voor Raptiva of een specifieke behandeling voor een overdosering met Raptiva bekend, anders dan het staken van de toediening en het observeren van de patiënt. Aanbevolen wordt om in geval van een overdosering de patiënt onder strikte medische controle te houden en direct een passende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve immuunsuppressiva, ATC code: L04AA21

Werkingsmechanisme

Efalizumab is een recombinant gehumaniseerd monoclonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan de CD11a subunit van LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), een eiwit op het celoppervlak van leucocyten.

Door dit mechanisme remt efalizumab de binding van LFA-1 aan ICAM-1, dat op zijn beurt interfereert met de adhesie van T-lymfocyten aan andere soorten cellen. LFA-1 is aanwezig op geactiveerde T-lymfocyten, en ICAM-1 is ge-upreguleerd in endotheelcellen en keratinocyten in psoriasis-plaques. Door het tegengaan van de binding van LFA-1 aan ICAM kan efalizumab de klachten en verschijnselen van psoriasis verminderen door inhibitie van verschillende stadia van de

immunologische cascade.

Farmacodynamische effecten

Tijdens onderzoeken waarbij een startdosis werd gegeven van 0,7 mg/kg, gevolgd door 11 wekelijkse doses van 1,0 mg/kg, leidde efalizumab tot een vermindering van de expressie van CD11a op circulerende T-lymfocyten tot ongeveer 15-30% van de uitgangswaarde en satureerde CD11a zodat <5% van de aanvankelijk beschikbare bindingsplaatsen van CD11a beschikbaar bleef. Het volledige effect was binnen 24 tot 48 uur na de eerste dosis aantoonbaar, en dit bleef bestaan tussen de wekelijkse doseringen in. Binnen 5 tot 8 weken na toediening van de 12de dosis efazulimab (bij een dosering van 1,0 mg/kg/week) lag de CD11a-concentratie weer binnen de $\pm 25\%$ van de uitgangswaarde.

Een andere farmacodynamische marker, in overeenstemming met het werkingsmechanisme van efalizumab, was een toename van het absolute aantal circulerende leucocyten dat werd gemeten tijdens een behandeling met efalizumab. Binnen 24 uur na de eerste dosis trad een stijging van het aantal op; dit aantal bleef verhoogd zolang de wekelijkse doseringen werden gegeven, en het daalde weer tot normale waarden na het staken van de behandeling. De sterkste stijging betrof het absolute aantal circulerende lymfocyten. Tijdens klinische onderzoeken trad bijna een verdubbeling ten opzichte van de uitgangswaarden op, van het gemiddelde aantal lymfocyten bij de patiënten die 1,0 mg/kg Raptiva per week kregen. Ook het aantal CD4 T-lymfocyten, CD8 T-lymfocyten, B-lymfocyten en natuurlijke killercellen (NK-cellen) nam toe, hoewel de NK-cellen en de CD4-cellen in vergelijking met de andere soorten cellen relatief minder sterk toenamen. Bij een dosering van 1,0 mg/kg/week subcutaan toegediend efalizumab was het aantal lymfocyten na 8 weken na de laatste dosis tot binnen 10% van de uitgangswaarde gedaald.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Raptiva versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige of ernstige psoriasis is niet geëvalueerd in studies waarin Raptiva rechtstreeks met andere systemische therapieën wordt vergeleken. De huidige resultaten van Raptiva versus placebo in 12 weken behandeling met verschillende populaties wijzen op een PASI 75 respons op Raptiva bij 22% tot 39% van de patiënten (zie tabel 2). Gebaseerd op de gegenereerde klinische ontwikkelingsdata (zie tabel 1) en de langetermijnervaring, wordt Raptiva aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefiniëerd in rubriek 4.1.

Falen van eerdere systemische therapieën wordt gedefiniëerd als een onvoldoende respons (PASI < 50 of PGA minder dan goed), of als een verergering van de ziekte bij patiënten tijdens behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om de respons te beoordelen met tenminste elk van de 3 belangrijkste beschikbare systemische therapieën.

De veiligheid en werkzaamheid van Raptiva bij patiënten met matig tot ernstige plaque psoriasis is aangetoond in vijf gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studies in de aanbevolen dosering (n=1742). Er zijn geen vergelijkende data van Raptiva versus andere systemische psoriasis therapieën. In de grootste studie IMP24011 (n=793) waren patiënten geïncludeerd (n=526) die niet onder controle gehouden werden door, gecontra-indiceerd waren voor, of intolerant waren voor twee of meer systemische therapieën zoals beoordeeld aan de hand van de historie van de psoriasis behandeling van de patiënten. In alle studies, was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat een verbetering toonde van 75% of meer ten opzichte van de uitgangswaarde in de Psoriasis Area and Severity Index Score (een PASI 75 respons), waarbij de beoordeling 1 week na afloop van een 12 weken durende behandeling plaatsvond. Secundaire eindpunten omvatten het percentage patiënten dat volgens hun arts een score had van Minimal of Clear op een statische, globale beoordelingsschaal, de Overall Lesion Severity (OLS), het percentage patiënten met een verbetering van 50% of meer in de PASI-score (een PASI 50 respons) ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 weken behandelen, een verbetering in de loop van de tijd van het gemiddelde PASI-percentage in vergelijking met de uitgangswaarde, een verbetering van de Dermatology Life Quality Index (DLQI), de Psoriasis Symptom Assessment (PSA), de Physician's Global Assessment (PGA) van de opgetreden veranderingen, de verandering in de PASI-laesiedikte-beoordeling en de verandering in het percentage huidoppervlak dat was aangetast.

In alle vijf de studies, was de respons bij de patiënten die waren gerandomiseerd in de Raptiva-groep statistisch significant beter dan de respons van de patiënten in de placebo-groep, wat betreft het primaire eindpunt. Dezelfde resultaten werden bevestigd bij patiënten die ongeschikt waren voor andere systemische therapieën (zie onderstaande tabel 1).

Tabel 1			
Primair Eindpunt: Percentage van de patiënten met $\geq 75\%$ verbetering in PASI na 12 weken behandeling (PASI 75)			
Patiënten populatie IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/week	Effect van de behandeling [95% CI]
Alle patiënten	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Patiënten die niet onder controle gehouden werden door, gecontra-indiceerd waren voor, of intolerant waren voor twee of meer systemische therapieën*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a p-waarden vergeleken efalizumab met placebo gebruik makend van logistieke regressie inclusief uitgangswaarde PASI score, voor behandeling voor psoriasis en geografische regio als co-varianten. ^b p<0.001. * zoals beoordeeld aan de hand van de historie van de psoriasis behandeling van de patiënten.			

In alle vijf de onderzoeken was de respons bij de patiënten die waren gerandomiseerd in de Raptiva-groep statistisch significant beter dan de respons van de patiënten in de placebo-groep, zowel wat betreft het primaire eindpunt (PASI 75 respons) (zie tabel 2) als wat betreft alle secundaire eindpunten.

Tabel 2			
Primair eindpunt: Percentage patiënten met $\geq 75\%$ verbetering in PASI na 12 weken behandelen (PASI 75)			
Studie	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/week	Effect van de behandeling [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-waarden vergeleken efalizumab met placebo met behulp van logistieke regressie inclusief basis PASI score, eerdere behandeling voor psoriasis en geografische regio als co-varianten. Andere studies: p-waarden vergeleken elke efalizumab groep met placebo met behulp van Fisher's exact test binnen elke studie. ^b p<0,001. * efalizumab gebruikt in de studie is het door Genentech geproduceerde product			

In onderzoeken ACD2058g en IMP 24011 werd nagegaan hoe lang de tijd was tot het optreden van

een recidief ($\geq 50\%$ afname van de verbetering) bij patiënten die na 12 weken behandelen waren geklassificeerd als responders ($\geq 75\%$ verbetering op de PASI). De mediane duur tot het optreden van een recidief bij de responders varieerde van 58 tot 74 dagen vanaf de laatste dosis Raptiva van de eerste behandelingssessie. In onderzoek IMP24011 bereikten ongeveer de helft van de patiënten (46,8%) die partiële responders waren (50% tot 74% verbetering voor PASI, vergelijkbaar met goede PGA) na 12 weken van behandeling met Raptiva een PASI 75-respons in week 24.

Langdurige behandeling:

Gegevens over verlengde behandeling (meer dan 12 weken) werden verkregen van 4311 patiënten in open label ongecontroleerde onderzoeken. Meer dan 600 patiënten werden behandeld gedurende meer dan 1 jaar, waaronder 166 patiënten meer dan 2 jaar en tot 3 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten welke meer dan 1 jaar behandeld werden, waren PASI 75 responders (als alle uitvallers als non-responders worden beschouwd).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na subcutane toediening van efalizumab wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt na 1-2 dagen. Uit vergelijking met de gegevens voor intraveneuze toediening blijkt dat de gemiddelde biologische beschikbaarheid ongeveer 50% bedraagt bij de aanbevolen dosering van 1,0 mg/kg/week subcutaan.

Distributie:

In week 4 werd een steady state bereikt. Bij een dosering van 1 mg/kg/week (met een startdosering van 0,7 mg/kg in de eerste week) is de laagste spiegel van efalizumab in het plasma gemiddeld $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. Metingen van het distributievolume in het centrale compartiment na een enkele intraveneus toegediende dosis leverden waarden op van 110 ml/kg bij een dosis van 0,03 mg/kg en van 58 ml/kg bij een dosering van 10 mg/kg.

Biotransformatie:

Efalizumab wordt gemetaboliseerd door internalisatie gevolgd door intracellulaire afbraak als gevolg van binding aan CD11a op het celoppervlak of door endocytose. De te verwachten afbraakproducten zijn kleine peptiden en individuele aminozuren die door glomerulaire filtratie worden geëlimineerd. Cytochroom P450-enzymen en conjugatieracties zijn niet betrokken bij het metabolisme van efalizumab.

Eliminatie:

Efalizumab wordt verwijderd door middel van non-lineaire verzadigbare eliminatie (dosis-afhankelijk). De gemiddelde steady state klaring bedraagt 24 ml/kg/week (variërend van 5-76 ml/kg/dag) bij een dosering van 1 mg/kg/dag subcutaan.

De eliminatie-halfwaardetijd was ongeveer 5,5 - 10,5 dagen bij een dosering van 1,0 mg/kg/week subcutaan. T_{end} in een steady state-situatie is 25 dagen (variërend van 13 - 35 days). Het lichaamsgewicht is de belangrijkste co-variant die de klaring van efalizumab beïnvloedt.

Non-lineaire farmacokinetiek:

Efalizumab heeft een dosis-afhankelijke non-lineaire farmacokinetiek, die kan worden verklaard uit zijn verzadigbare specifieke binding aan de CD11a-receptoren op het celoppervlak. Het bleek dat de door de receptoren gemedieerde klaring van efalizumab verzadigd was wanneer de concentratie van efalizumab in het plasma hoger was dan 1 µg/ml.

Uit analyse van de farmacokinetiek bij een grote groep mensen blijkt dat het lichaamsgewicht de klaring van efalizumab beïnvloedt. Co-varianten als uitgangs-PASI, uitgangs-lymfocytenaantal en leeftijd hebben een beperkte invloed op de eliminatie; geslacht en ras hebben geen invloed. Er is geen onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek van efalizumab bij kinderen. Er is ook geen onderzoek gedaan naar de invloed van nier- of leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van efalizumab.

Antilichamen tegen efalizumab werden slechts bij 6% van de onderzochte patiënten aangetoond. Bij dit kleine aantal patiënten werden geen verschillen waargenomen in farmacodynamische of

farmacokinetische parameters.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Efalizumab vertoont geen kruisreacties met CD11a van andere diersoorten dan mensen en chimpansees. Daarom zijn conventionele preklinische veiligheidsgegevens van dit geneesmiddel beperkt en maken geen uitgebreide veiligheidsbeoordeling mogelijk. Er is een remmend effect op de humorale en T-cel-afhankelijke immuunrespons waargenomen. Bij de pasgeboren nakomelingen van muizen die werden behandeld met een antilichaam-analoon van efalizumab werd een afname van de T-cel-afhankelijke immuniteit waargenomen tot ten minste de leeftijd van 11 weken. Pas bij een leeftijd van 25 weken was deze afname niet langer significant.

Voor het overige konden alle effecten die zijn waargenomen bij niet-klinische studies worden gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen van efalizumab.

Er werden geen lymfomen gevonden tijdens een 6 maanden durende studie, waarbij p53 +/- wild type-muizen 6 maanden lang werden behandeld met een antilichaam-analoon van efalizumab.

Er werden bij muizen tijdens de organogenese geen teratogene effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor oplossing voor injectie:

Polysorbaat 20

Histidine

Histidine hydrochloride monohydraat

Sucrose

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wegens het ontbreken van onderzoek naar de verenigbaarheid moet dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Aanbevolen wordt het middel na bereiding direct te gebruiken (zie ook rubriek 6.4)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Uit microbiologisch oogpunt moet het middel na opening en bereiding direct worden gebruikt. Als het middel niet direct wordt gebruikt is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en de bewaaromstandigheden. Onder normale omstandigheden mag het niet langer worden bewaard dan 24 uur bij een temperatuur van 2°C tot 8°C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Fysisch-chemische stabiliteit van het gereconstitueerde product is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder:

Injectieflacon van kleurloos type I-glas met een butylrubber stop, alsmede met een aluminium verzegeling met een flip-off plastic dop.

Oplosmiddel:

Voorgevulde injectiespuit van type I-glas.

Raptiva is verkrijgbaar in:

Verpakkingen met 1 injectieflacon poeder, 1 voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel, 1 EasyMIX-adapter voor reconstitutie en 1 naald voor injectie.

Verpakkingen met 4 injectieflacons poeder, 4 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel, 4 EasyMIX-adapters voor reconstitutie en 4 naalden voor injectie.

Verpakkingen met 12 injectieflacons poeder, 12 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel, 12 EasyMIX-adapters voor reconstitutie en 4 naalden voor injectie.

Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Raptiva is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Eén injectieflacon met Raptiva moet voor gebruik worden gereconstitueerd met het oplosmiddel.

Reconstitutie van de injectieflacon voor eenmalig gebruik met 1,3 ml van het bijgeleverde water voor injectie geeft ongeveer 1,5 ml oplossing met een concentratie van 100 mg Raptiva per ml. De maximaal uit te nemen dosering is 125 mg Raptiva in 1,25 ml.

Het reconstitueren dient binnen 5 minuten plaats te vinden. De gereconstitueerde oplossing is een heldere tot licht opalescente kleurloze tot lichtgele vloeistof, die niet mag worden toegediend als deze deeltjes bevat of niet helder is.

Gedetailleerde aanwijzingen voor gebruik worden gegeven in de patiëntenbijsluiter.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Serono Europ Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 20 september 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN HOUDER(S) VAN DE
VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A FABRIKANT(EN) VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD.

DOOS MET 1 INJECTIEFLACON EN 1 VOORGEVULDE INJECTIESPUIT

DOOS MET 4 INJECTIEFLACONS EN 4 VOORGEVULDE INJECTIESPUITEN

DOOS MET 12 INJECTIEFLACONS EN 12 VOORGEVULDE INJECTIESPUITEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raptiva 100 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Efalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(E)L(EN)

Een injectieflacon met poeder bevat een uit te nemen hoeveelheid van 125 mg efalizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Polysorbaat 20, histidine, histidine hydrochloride monohydraat en sucrose.
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie.
1 voorgevulde injectiespuit met 1,3 ml oplosmiddel.
1 EasyMIX-adapter voor reconstitutie.
1 naald voor injectie.

4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.
4 voorgevulde injectiespuiten met 1,3 ml oplosmiddel.
4 EasyMIX-adapters voor reconstitutie.
4 naalden voor injectie.

12 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.
12 voorgevulde injectiespuiten met 1,3 ml oplosmiddel.
12 EasyMIX-adapters voor reconstitutie.
12 naalden voor injectie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN BEWAARD

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik onmiddellijk na reconstitutie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi ongebruikte oplossing weg.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

raptiva 100 mg/ml

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

RAPTIVA 100 mg/ml INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Raptiva 100 mg/ml
Poeder voor oplossing voor injectie
Efalizumab
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

125 mg beschikbaar.

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP VOORGEVULDE INJECTIESPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor gebruik met Raptiva
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,3 ml in een voorgevulde injectiespuit

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Raptiva 100 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Efalizumab

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in de bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Raptiva en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Raptiva gebruikt
3. Hoe wordt Raptiva gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Raptiva
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS RAPTIVA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Raptiva is een systemisch geneesmiddel bij psoriasis. Systemische therapieën zijn geneesmiddelen die worden ingenomen of via een injectie worden toegediend en op die manier aanwezig zullen zijn en invloed zullen hebben in het hele lichaam.

Raptiva is een geneesmiddel dat efalizumab bevat, een stof die is gemaakt met behulp van biotechnologie. De stof wordt geproduceerd door genetisch gemodificeerde zoogdiercellen. Efalizumab is een monokonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere, specifieke eiwitten in het menselijk lichaam herkennen en zich daaraan binden. Efalizumab remt het ontstekingsproces in de psoriasis plekken, waardoor een verbetering van de aangedane delen van de huid optreedt.

Toepassing

Behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis die geen respons hebben gegeven op andere systemische therapieën inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA, of die deze niet mogen gebruiken of deze niet kunnen verdragen.

Deze beperking van de toepassing van Raptiva is gebaseerd op de huidige werkzaamheidsgegevens en de beperkte lange termijn ervaring met Raptiva.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U RAPTIVA GEBRUIKT

Vraag uw arts of apotheker altijd om advies voordat u een geneesmiddel gaat gebruiken.

Gebruik Raptiva niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor efalizumab of voor een van de andere bestanddelen van Raptiva.
- Wanneer u een of andere vorm van kanker heeft of heeft gehad.
- Wanneer u een actieve vorm van tuberculose of een andere ernstige infectie heeft. Verschijnselen die kunnen wijzen op het bestaan van een infectie zijn koorts, open wonden, vermoeidheid, problemen met het gebit, hoestklachten die langer dan twee weken bestaan, pijn in de borstkas of ophoesten van slijm of bloed.

- Wanneer u een andere vorm van psoriasis heeft dan plaque psoriasis (bijvoorbeeld andere ernstigere vormen van psoriasis, zoals uw arts heeft vastgesteld).
- Wanneer bij u de diagnose is vastgesteld dat u een afwijking in uw immuunsysteem heeft.

Het is belangrijk dat u uw arts informeert wanneer u een van de bovengenoemde klachten heeft of heeft gehad.

Wees extra voorzichtig met Raptiva

- Als u verschijnselen krijgt die wijzen op overgevoeligheid of een allergische reactie, zoals jeuk over het gehele lichaam, netelroos, rood worden van de huid of uitslag, dient u meteen uw arts op de hoogte te brengen of naar de eerste-hulpafdeling van een ziekenhuis te gaan.
- U kunt vatbaarder zijn voor infecties. Als u verschijnselen van een mogelijke infectie krijgt of een nieuwe of plotselinge veranderingen opmerkt in denken, balans, kracht, spreken, lopen of zicht, moet u contact opnemen met uw arts. Hij/zij kan u onder controle houden terwijl de behandeling wordt voortgezet of besluiten de toediening van Raptiva te staken.
- Neem meteen contact op met uw arts indien tijdens een behandeling met Raptiva kanker bij u wordt vastgesteld. Uw arts bepaalt of het noodzakelijk is de toediening van Raptiva te staken.
- Als u klachten of verschijnselen krijgt tijdens de behandeling die kunnen wijzen op bloedarmoede (een afname van rode bloedcellen die de huid bleek kan maken en zwakte of kortademigheid kan veroorzaken), dan moet u meteen contact opnemen met uw arts. Hij/zij kan bepalen of het noodzakelijk is om de toediening van Raptiva te staken.
- Als u klachten of verschijnselen krijgt die kunnen wijzen op een te laag aantal bloedplaatjes, zoals gemakkelijk bloedend tandvlees en het ontstaan van bloedingstoringen of kleine rode vlekjes in de huid, dan moet u meteen contact opnemen met uw arts. Hij/zij kan u onder controle houden terwijl de behandeling wordt voortgezet of besluiten de toediening van Raptiva te staken.
- Sommige patiënten hebben gedurende een dag of twee na ieder van de eerste twee injecties klachten als hoofdpijn, koorts, misselijkheid en braken. De ernst van deze klachten varieert meestal van licht tot matig. Neem contact op met uw arts wanneer dit soort verschijnselen na de tweede toediening niet verdwijnt.
- Als u de behandeling met Raptiva stopt (en dit geldt met name voor patiënten die niet reageren op de behandeling), kan de psoriasis aanzienlijk verergeren. Uw arts kan u desgewenst onder controle houden en u zonodig op een andere manier behandelen.
- Als u een verergering van de psoriasis bemerkt of als u artritis ontwikkelt, informeer dan uw arts. Hij/zij zal dan bepalen of de behandeling met Raptiva gestaakt moet worden of voortgezet moet worden met meer observatie.
- Let op wanneer u ingeënt moet worden, overleg dan met uw arts. Tijdens een behandeling met Raptiva mogen bepaalde vaccins niet worden toegediend. Het kan noodzakelijk zijn om de behandeling met Raptiva 8 weken voor de inenting te staken.
- Als uw gewicht plotseling verandert, raadpleeg dan uw arts. Hij zal de juiste dosering berekenen op basis van uw nieuwe gewicht.

Informeer uw arts wanneer u een verminderde nier- of leverfunctie heeft.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt kort geleden heeft gebruikt, Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Neem contact op met uw arts wanneer u van plan bent om een inenting te krijgen (zie 'Wees extra voorzichtig met Raptiva').

Wanneer u Raptiva gebruikt, kunt u kwetsbaarder zijn voor infecties (zie 'Wees extra voorzichtig met Raptiva'). Dit effect kan vergroot worden door andere geneesmiddelen die worden gebruikt om psoriasis te behandelen en die u ook kwetsbaarder maken voor infecties. Neem contact op met uw arts wanneer u andere geneesmiddelen krijgt om uw psoriasis te behandelen.

Raptiva kan worden gebruikt in combinatie met corticosteroïden voor lokale toediening.

Zwangerschap

Het is niet bekend of Raptiva schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby, en evenmin of het gebruik van dit middel tot een vermindering van de vruchtbaarheid leidt. Neem meteen contact op met uw arts wanneer u zwanger bent.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden om gedurende een behandeling met Raptiva niet zwanger te worden en om adequate anticonceptiemaatregelen te nemen.

Borstvoeding

Het is mogelijk dat efalizumab met de moedermelk wordt uitgescheiden. Wanneer u borstvoeding geeft tijdens een behandeling met Raptiva dient u in overleg met uw arts de borstvoeding te staken of te stoppen met het gebruik van Raptiva.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Aangenomen wordt dat Raptiva geen invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

3. HOE WORDT RAPTIVA GEBRUIKT

Volg bij gebruik van Raptiva nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Dosering voor volwassenen (18 - 64 jaar) en ouderen (≥ 65 jaar)

De gebruikelijke startdosering is een injectie van 0,7 mg/kg, gevolgd door eenmaal per week een injectie van 1,0 mg/kg. Uw arts zal u informeren hoeveel u moet injecteren. De duur van de behandeling is 12 weken. De behandeling kan uitsluitend voortgezet worden bij patiënten die een respons vertonen op de behandeling, uw arts zal met u de omvang van uw respons op de behandeling bespreken.

Wijze van gebruik en toedieningsweg

Raptiva wordt vlak onder de huid ingespoten (subcutaan). De injectiespuit is voor eenmalig gebruik. De injecties kunnen door de patiënt zelf worden toegediend of door iemand anders, bijvoorbeeld een gezinslid of de huisarts. De behandeling met Raptiva moet zo lang worden voortgezet als uw arts voorschrijft.

De injectieflacon met poeder is bedoeld om te worden gereconstitueerd (gemengd) met het oplosmiddel.

Als u Raptiva gaat toedienen moet u onderstaande instructies zorgvuldig lezen en deze stap voor stap opvolgen:

- Was uw handen. Het is belangrijk dat uw handen zo schoon mogelijk zijn.
- Haal Raptiva uit de koelkast en leg alles wat u nodig heeft op een schone ondergrond klaar:
 - een injectieflacon met Raptiva-poeder
 - een voorgevulde injectiespuit met het oplosmiddel
 - een EasyMIX-adapter voor reconstitutie
 - twee alcoholdoekjes
 - een naald voor de subcutane injectie, en
 - een naaldencontainer
- Verwijder de beschermkapjes van de injectieflacon met Raptiva en van de voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel. Maak de bovenkant van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje.
- Terwijl u de EasyMIX-buitenverpakking vasthoudt, verwijdert u voorzichtig de beschermende laag middels het lipje. Hierdoor verschijnt een plastic spike, waarmee u de injectieflacon aanprijkt. Dit gedeelte dient u niet aan te raken.
- Terwijl u de EasyMIX-buitenverpakking vasthoudt, plaatst u deze bovenop de injectieflacon, druk het naar beneden, zodat de plastic spike de rubber stop van de injectieflacon aanprijkt.

- Zorg dat de EasyMIX-adapter goed op de injectieflacon vastzit, voordat u de buitenverpakking verwijderd.



- Verwijder de dop van het uiteinde van de voorgevulde injectiespuit.
- Bevestig de voorgevulde spuit, welke het oplosmiddel bevat, aan de EasyMIX-adapter met een 'druk en draai' beweging.



- Druk de injectiespuit heel langzaam in om alle oplosmiddel in de Raptiva-flacon te injecteren.
- Beweeg, zonder de injectiespuit te verwijderen, de flacon voorzichtig rond om het geneesmiddel in het oplosmiddel op te lossen.



Niet schudden (schudden zal schuimvorming veroorzaken in de Raptiva-oplossing). In het algemeen zal reconstitutie minder dan 5 minuten in beslag nemen.

Nadat het poeder is opgelost, controleer de oplossing op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder tot lichtgeel zijn en vrij van deeltjes.

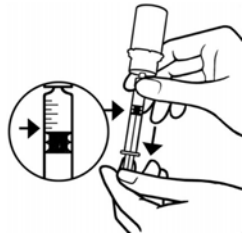
Er mogen geen andere geneesmiddelen aan de Raptiva-oplossing worden toegevoegd en Raptiva mag niet in andere vloeistoffen worden opgelost.

- Houd de injectieflacon ondersteboven, terwijl de naald nog in de injectieflacon steekt. Zuig de oplossing voorzichtig op in de injectiespuit, zuig meer vloeistof op dan de hoeveelheid die moet worden toegediend. Er kan wat schuim of een hoeveelheid luchtbelletjes in de flacon achterblijven.
- Tik voorzichtig tegen de injectiespuit, waardoor eventuele luchtbelletjes opstijgen naar de punt van de injectiespuit.



- Druk de zuiger voorzichtig in totdat de injectiespuit precies de hoeveelheid oplossing bevat die

moet worden ingespoten. Hierdoor verdwijnen ook alle luchtbelllen uit de injectiespuit. Indien u teveel Raptiva in de flacon injecteert, herhaalt u dan het proces en vervolg de stappen.



- Controleer of u de juiste dosis heeft, verwijder dan de injectiespuit van de EasyMIX-adapter middels een 'draai en trek' beweging.

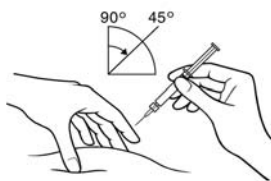
U bent nu klaar om de injectienaald te bevestigen.

- Pak de injectienaald en schroef het, met het beschermkapje er nog op, voorzichtig op de injectiespuit.

U bent nu klaar om de injectieplaats te kiezen en voor te bereiden.

Uw arts of verpleegkundige heeft u al aangewezen waar de injectie moet plaatsvinden. Zelfinjectie vindt meestal plaats in de bil, de dij, de buik of de bovenarm, De plaats van injectie moet steeds worden afgewisseld.

- Reinig de gekozen plaats met een alcoholdoekje. Verwijder het beschermkapje van de injectienaald.
- Dien de oplossing meteen als volgt toe: Pak de huid stevig vast en prik de naald onder een hoek van 45° tot 90° in de huid met een beweging alsof u een dartspijltje gooit. Spuit de vloeistof onder de huid, zoals u is geleerd. Spuit nooit direct in een bloedvat. Trek de zuiger een stukje terug. Als hierbij bloed in de injectiespuit komt is de naald in een bloedvat gestoken. Spuit de oplossing dan niet in, maar trek de naald uit de huid en herhaal de injectieprocedure. Spuit de oplossing in door voorzichtig de zuiger in te drukken. Neem rustig de tijd om alle vloeistof in te spuiten. Trek daarna direct de naald uit de huid en reinig de huid met een alcoholdoekje. Maak daarbij een draaiende beweging.



- Gooi al het gebruikte materiaal weg zodra u klaar bent met de injectie. Doe de naalden en al het glaswerk in een naaldencontainer. Gooi alle eventueel overgebleven oplossing weg.

Wat u moet doen als u meer van Raptiva heeft gebruikt dan u zou mogen

Als u meer Raptiva heeft toegediend dan uw arts heeft voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het wordt aanbevolen dat u gecontroleerd wordt op tekenen en verschijnselen van bijwerkingen, zodat direct een op deze tekenen en verschijnselen gerichte behandeling kan worden ingesteld.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Raptiva te gebruiken

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Neem contact op met uw arts wanneer u twee of meer doses Raptiva vergeten bent toe te dienen.

Als u stopt met het gebruik van Raptiva

Wanneer u een behandeling met Raptiva staakt zonder dat er een andere behandeling voor in de plaats komt, kan uw psoriasis aanzienlijk verergeren (zie: “Speciale aandachtspunten tijdens het gebruik van Raptiva”).

Wanneer herbehandeling met Raptiva noodzakelijk is, dient u de aanwijzingen van uw arts te volgen. Herbehandeling kan gepaard gaan met een mindere of onvoldoende respons op Raptiva dan in eerdere behandelperiodes. De therapie moet uitsluitend voortgezet worden wanneer een voldoende respons waargenomen wordt. Uw arts zal u adviseren wat u moet doen wanneer er sprake is van een onvoldoende response op de behandeling of wanneer er sprake is van verergering van uw ziekte (zie ‘Wees extra voorzichtig met Raptiva’)

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Raptiva bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De bijwerkingen in deze rubriek worden aangegeven met een schatting van de frequentie waarin ze kunnen optreden. Hiervoor wordt de volgende indeling gebruikt:

- Zeer vaak: bijwerkingen die op kunnen treden bij meer dan 1 op de 10 patiënten;
- Vaak: bijwerkingen die op kunnen treden bij 1 tot 10 op de 100 patiënten;
- Soms: bijwerkingen die op kunnen treden bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten;
- Zelden: bijwerkingen die op kunnen treden bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten;
- Zeer zelden: bijwerkingen die op kunnen treden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten.

Raptiva kan geringe tot matig-ernstige griepachtige verschijnselen veroorzaken, zoals hoofdpijn, koude rillingen, misselijkheid, spierpijn en soms koorts gedurende de eerste 48 uur na een injectie met Raptiva. Deze verschijnselen komen zeer vaak voor en treden meestal op na de eerste twee injecties en verdwijnen geleidelijk als de behandeling wordt voortgezet. Wanneer een van deze verschijnselen ernstig is of aanhoudt moet u contact opnemen met uw arts. In klinische studies, kwamen zichtbare bijwerkingen op de injectieplek en pijn op de injectieplek soms voor.

Neem contact op met uw arts of ga naar de eerste-hulpafdeling van een ziekenhuis en staak de toediening van Raptiva direct wanneer:

- Ernstige verschijnselen van overgevoeligheid of een allergische reactie, zoals een anafylactische shock, ontstaan. Verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie komen vaak voor en zijn onder andere jeuk over het gehele lichaam, netelroos, het rood worden van de huid of uitslag. Een anafylactische shock is een ernstige overgevoeligheidsreactie met duizeligheid, braken, lage bloeddruk en moeite met ademen. Er dient ogenblikkelijk medische hulp te worden ingeroepen omdat ernstige overgevoeligheidsreacties levensbedreigend kunnen zijn.
- U verschijnselen opmerkt die kunnen passen bij een tekort aan bloedplaatjes, zoals gemakkelijk bloedend tandvlees, het ontstaan van bloeduitstortingen of kleine rode vlekjes in de huid. Deze symptomen komen soms voor.
- U tekenen heeft van een zenuwaandoening, zoals tintelingen of beginnende zwakte in benen of armen of nieuwe of plotselinge veranderingen in denken, balans, kracht, spreken, lopen of zicht.
- U ernstige hoofdpijn heeft samen met stijfheid van de nek. Dit kan zelden voorkomen vooral aan het begin van de behandeling.
- Vastgesteld wordt dat u een vorm van kanker heeft.
- U een uitgebreide huiduitslag of blaren in de mondholte ontwikkelt.

Neem contact op met uw arts en bespreek uw algemene gezondheidstoestand met hem als u een van onderstaande verschijnselen heeft:

- Rugpijn, pijn in de gewrichten, hoofdpijn, braken, zwakte, vermoeidheid of huiduitslag. Het is niet met zekerheid aangetoond dat er een verband bestaat tussen deze vaak voorkomende

bijwerkingen en het gebruik van Raptiva, maar ze kunnen wel voorkomen. Zo nodig zal uw arts u verder controleren en uw bloed laten onderzoeken.

- Koorts, of het gevoel dat u een infectie heeft. Raptiva beïnvloedt het immuunsysteem, waardoor u mogelijk meer kans heeft een infectieziekte te krijgen en waardoor een oude infectie weer kan opkomen. Infecties komen zeer vaak voor.
- Een terugval of opvlamming of een sterke verergering van psoriasis of het ontstaan van rode, ontstoken psoriasisplaques, soms met zwelling van armen of benen of gewrichtsontsteking, vooral na het staken van de behandeling met Raptiva. Deze bijwerkingen komen vaak voor.
- Kortademigheid of andere aanhoudende ademhalingsmoeilijkheden.
- Tekenen van aangezichtsverlamming, meestal aan één kant van het gezicht (zoals zwakte van de aangezichtsspieren en kwijlen), mogelijk voorafgegaan door pijn in het gebied rond het oor. Over het algemeen herstellen patiënten met aangezichtsverlamming binnen een paar weken, zonder enige specifieke behandeling.

Sommige bloedonderzoeken kunnen afwijkende uitkomsten geven: zoals het aantal witte of rode bloedcellen (waaronder leukocyten en lymfocyten), alsmede de concentratie van alkalische fosfatase en ALT (bloed laboratorium waarden). Deze afwijkingen, die kunnen samenhangen met het gebruik van Raptiva, kunnen alleen door bloedonderzoek in een laboratorium worden opgespoord.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in de bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U RAPTIVA

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik Raptiva niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik Raptiva niet als u bemerkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat.

Om de steriliteit te handhaven moet Raptiva direct na het openen en oplossen worden toegediend.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw arts of apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Raptiva

- De werkzame stof is efalizumab; elke injectieflacon bevat een uit te nemen dosering van 125 mg efalizumab.
- De andere bestanddelen zijn polysorbaat 20, histidine, histidine-hydrochloride-monohydraat en sucrose.
- Elke voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel bevat voldoende water voor injectie om de oplossing gereed te maken voor injectie.

Hoe ziet Raptiva er uit en de inhoud van de verpakking

Raptiva is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is wit tot vuilwit van kleur en het oplosmiddel is een kleurloze vloeistof. Het product wordt geleverd in verpakkingen met 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel, 1 EasyMIX-adapter voor

vermengen en 1 naald voor injectie, in verpakkingen met 4 injectieflacons met poeder, 4 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel, 4 EasyMIX-adapters voor vermengen en 4 naalden voor injectie en in verpakkingen met 12 injectieflacons met poeder, 12 voorgevulde injectiespuiten met oplosmiddel, 12 EasyMIX-adapters voor vermengen en 12 naalden voor injectie. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen in elk land verkrijgbaar zijn.

Registratiehouder

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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- Jazlovce
Tel. +420 323619211

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Merck 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

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 Ljubljana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op

Geneesmiddel niet langer geregistreerd