

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Raptiva 100 mg/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 125 mg efalizumab.

Beredning med vätskan ger en lösning innehållande efalizumab 100 mg/ml.

Efalizumab är en humaniserad monoklonal antikropp uttryckt med rekombinant-DNA-teknik av CHO (Chinese Hamster Ovary cells). Efalizumab är ett IgG₁-kappa-immunglobulin som innehåller humana sekvenser med konstanta regioner samt murina antigenbindande regionsekvenser kodande för lätta och tunga kedjor.

Hjälpämnen: 2,5 mg polysorbat 20, 3,55 mg histidin, 5,70 mg histidinhydrokloridmonohydrat, 102,7 mg sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är en vit till benvit kaka.

Vätskan är klar och färglös.

Den beredda lösningens pH är 5,9 – 6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis som inte har svarat på, eller som har en kontraindikation eller är överkänsliga mot andra systemiska behandlingar inklusive ciklosporin, metotrexat och PUVA (se avsnitt 5.1 – Klinisk effekt).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Raptiva bör inledas av en läkare som är specialist inom dermatologi.

Inledningsvis ges en engångsdos på 0,7 mg/kg kroppsvikt och därefter injektioner varje vecka på 1,0 mg/kg kroppsvikt (en enskild dos får inte vara större än 200 mg). Volymen som ska injiceras ska beräknas enligt följande:

Dos	Volym för injektion per 10 kg kroppsvikt
Initial engångsdos: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Efterföljande doser: 1 mg/kg	0,1 ml

Behandlingstiden är tolv veckor och kan förlängas endast hos patienter som svarar på behandlingen (PGA bra eller bättre). Angående utsättande av behandlingen, se avsnitt 4.4.

Barn och ungdomar (< 18 år)

Raptiva rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Användning hos äldre (≥ 65 år)

Dosering och administreringsregim för äldre bör vara densamma som för vuxna (se även avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga studier har gjorts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Raptiva bör användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Administreringssätt

Raptiva är avsedd för subkutan injektion. Injektionsstället ska varieras.
Se avsnitt 6.6 för bruksanvisning.

Efter tillräcklig övning i berednings- och injektionsteknik kan patienten injicera sig själv med Raptiva om läkaren bedömer det som lämpligt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot efalizumab eller något av hjälpämnen.

Patienter med historik av maligniteter.

Patienter med aktiv tuberkulos eller andra svåra infektioner.

Patienter med speciella former av psoriasis såsom guttat, erytrodermisk eller pustulös psoriasis som enda eller dominerande form av psoriasis.

Patienter med immundefekter.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter på immunsystemet

a) Infektioner

Raptiva är en selektiv immunsuppressor som påverkar T-lymfocytfunktionen och som kan påverka immunförsvarets motståndskraft mot infektioner. Raptiva har potential att öka risken för infektioner eller allvarlighetsgraden av dessa, t.ex. tuberkulos, lunginflammation och att reaktivera latenta, kroniska infektioner t.ex. JC-virusinfektion.

Patienter som utvecklar en infektion under behandlingen med Raptiva bör övervakas, och behandlingen avbrytas vid allvarliga fall. Raptiva bör användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft kliniskt signifikanta återkommande infektioner.

Användningen av Raptiva kan förknippas med en ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Ett fall av JC-virusinfektion som resulterat i PML har rapporterats hos en psoriasispatient som behandlats med Raptiva (se avsnitt 4.8) efter godkännandet.

Patienter måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML (t.ex. nedsatt kognition, synstörningar, hemipares, förändrat mentalt tillstånd eller förändringar i beteendet). Om PML misstänks ska kommande injektioner skjutas upp tills dess att PML kan uteslutas. Läkare bör utvärdera patienten för att bestämma om symtomen indikerar en neurologisk funktionsrubbing och, om så är fallet, huruvida symtomen möjligtvis kan tyda på PML. Vid minsta osäkerhet bör ytterligare utvärderingar övervägas, inklusive scanning med magnetresonanstomografi (MRT), helst med kontrast, test om cerebrospinalvätska innehåller DNA från JC-virus samt upprepade neurologiska utvärderingar. Patienterna bör även rådask att informera sin partner eller vårdgivare om behandlingen eftersom de kan upptäcka symtom som patienten inte själv är medveten om. Om en patient utvecklar PML ska behandlingen med Raptiva avbrytas permanent.

b) Vaccinationer

Begränsade data finns tillgängliga för effekterna av vaccination. Primära vaccinationer under Raptivabehandling kan ge lägre antikropps nivåer än de som observerats hos icke-behandlade patienter

men den kliniska signifikansen av detta är okänd. Patienter bör inte ta levande eller levande försvagade vacciner under pågående behandling med Raptiva. Behandlingen med Raptiva bör upphöra 8 veckor före vaccination och kan återupptas 2 veckor efter vaccination. (se avsnitt 4.5.)

c) Malignitet och lymfoproliferativa störningar

Det är ännu inte känt huruvida Raptiva kan öka risken för lymfoproliferativa sjukdomar eller andra maligniteter hos psoriasispatienter. Raptiva bör sättas ut om en malignitet utvecklas under behandlingen (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Raptiva har inte studerats i kombination med immunsuppressiva systemiska läkemedel mot psoriasis. Därför rekommenderas inte kombinationsbehandlingar med dessa produkter (se avsnitt 4.5).

Immunomedierad hemolytisk anemi

Efter godkännandet har enstaka fall av uttalad hemolytisk anemi rapporterats vid behandling med Raptiva. Vid sådana omständigheter ska Raptivabehandlingen avslutas.

Trombocytopeni

Trombocytopeni kan uppstå under behandling med Raptiva och kan associeras med kliniska tecken som ekkymoser, spontan bildning av blåmärken eller blödning från muko-kutana vävnader. Om dessa tecken uppstår, ska behandlingen med efalizumab avbrytas omedelbart, trombocyträkning utföras och lämplig symtomatisk behandling inledas omedelbart (se avsnitt 4.8).

Trombocyttallet bör kontrolleras när Raptivabehandlingen inleds och sedan regelbundet under behandlingen. Det rekommenderas att kontrollerna är mer frekventa i början av behandlingen (t.ex. varje månad) och mindre frekventa vid fortsatt behandling (t.ex. var tredje månad).

Inflammatorisk polyradikuloneuropati

Efter godkännandet av Raptiva har fall av inflammatorisk polyradikuloneuropati iakttagits hos patienter som står på Raptiva (se avsnitt 4.8). Patienterna har återhämtat sig efter avslutad behandling och därför ska behandling med Raptiva avslutas för patienter som fått diagnosen inflammatorisk polyradikuloneuropati.

Överkänslighet och allergiska reaktioner

Liksom alla rekombinanta produkter är Raptiva potentiellt immunogent. Om allvarliga överkänslighets- eller allergiska reaktioner skulle uppstå, måste därför behandlingen med Raptiva avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Artrit

Fall av artrit har iakttagits under eller efter avslutad behandling med Raptiva. Om artrit uppträder under pågående behandling rekommenderas att Raptivabehandlingen avbryts.

Psoriasis

Vid behandling med Raptiva har man observerat fall av förvärrad psoriasis, däribland subtyperna pustulös, erytrodermisk och guttat (se avsnitt 4.8). I sådana fall rekommenderas att behandlingen med Raptiva upphör.

Avbruten behandling kan orsaka återfall eller förvärrande av plackpsoriasis inklusive erytrodermisk och pustulös psoriasis, särskilt hos patienter som inte svarar på behandlingen. Gradvis minskning av dosen eller dosfrekvensen tycks inte vara fördelaktig.

Avbruten behandling

Behandlingen av patienter som upphör med Raptiva innefattar noggrann observation. Om sjukdomen återkommer eller förvärras, såsom hos patienter som upphör med Raptiva och inte svarar på behandlingen, ska den behandlande läkaren påbörja den lämpligaste psoriasisbehandlingen enligt behov.

I de fall när återupptagande av behandling med Raptiva är motiverad bör samma anvisningar följas som anges under Dosering och administreringssätt. Återupptagande kan vara förenat med ett minskat eller otillräckligt svar på Raptiva jämfört med tidigare behandlingsperioder. Behandlingen bör endast fortsättas hos patienter som svarar tillräckligt på behandlingen.

Speciella patientpopulationer

Inga skillnader i säkerhet och effekt har observerats mellan äldre (≥ 65 år) patienter och yngre patienter. Då det finns en allmänt högre incidens av infektioner i den äldre patientpopulationen, bör man iakttä försiktighet vid behandling av äldre.

Raptiva har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och bör därför användas med försiktighet hos sådana patienter. Se avsnitt 4.8 angående effekterna på leverfunktionen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte utförts formella studier av läkemedelsinteraktioner med Raptiva.

Det finns begränsade data för effekterna av vaccination hos patienter som använder Raptiva. I en studie om 66 patienter med måttlig plac psoriasis undersöktes immunresponsen under och efter Raptivabehandling. Efter en boosterdos med tetanustoxoid (revaccination) bibehölls förmågan att starta igång ett immunsvaret mot tetanustoxoid hos de patienter som behandlades med Raptiva. Efter 35 dagars Raptivabehandling var andelen patienter behandlade med efalizumab och med positivt svar på hudtest mot *Candida* signifikant lägre jämfört med placebogruppen. Antikroppssvaret mot en experimentell ny antigen (ϕ X174) minskade under behandling med Raptiva men började normaliseras 6 veckor efter avslutad Raptivabehandling och uppvisade ingen toleransutveckling. Pneumokockvaccination 6 veckor efter avslutad Raptivabehandling gav normalt resultat. Primära vaccinationer under Raptivabehandling kan ge lägre antikropps nivåer än de som observerats hos icke-behandlade patienter men den kliniska signifikansen av detta är okänd. Patienter bör inte ta levande eller levande försvagade vacciner under Raptivabehandling. (Se avsnitt 4.4).

På grund av efalizumabs verkningsmekanism kan dess effekter på immunsystemet förstärkas av systemiska immunsuppressiva läkemedel, vilka är vanliga vid behandling av psoriasis (se avsnitt 4.4).

Raptiva har använts i kombination med topikala kortikosteroider hos psoriasispatienter utan några ogynnsamma effekter eller med några synliga signifikanta fördelaktiga effekter av kombinationsbehandlingen framför monoterapi med efalizumab.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Immunglobuliner är i allmänhet kända för att passera placentabarriären. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med efalizumab saknas. Djurstudier indikerar en nedsättning av immunfunktionen hos avkomman (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor bör inte behandlas med Raptiva.

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämplig preventivmetod under behandling.

Amning

Utsöndring av efalizumab i modersmjölk har inte undersökts, men immunglobuliner förväntas utsöndras i modersmjölk. En antikropanalog till efalizumab visade sig dock utsöndras i mjölk hos möss. Kvinnor bör inte amma under behandling med Raptiva.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Baserat på efalizumabs farmakologiska verkningsmekanism förväntas Raptiva inte påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste symtomatiska biverkningar som observerades under behandling med Raptiva, var milda till måttliga dosrelaterade akuta influensaliknande symtom, såsom huvudvärk, feber, frossa, illamående och myalgi. I stora placebokontrollerade kliniska studier observerades dessa reaktioner hos ca 41 procent av de patienter som behandlades med Raptiva och hos 24 procent av de patienter som

behandlades med placebo, under en behandlingsperiod på 12 veckor. Dessa reaktioner var i allmänhet mindre frekventa efter initiering av behandlingen och förekom i ungefär lika hög grad som i placebogruppen från och med den tredje och följande veckovisa injektioner. Antikroppar mot efalizumab registrerades hos endast 6 procent av patienterna. Inga skillnader i farmakokinetik, kliniskt relevanta oönskade händelser eller klinisk effekt observerades hos detta fåtal patienter.

Biverkningar (enligt rekommenderade uttryck) i den totala populationen som studerats kliniskt med Raptiva är listade nedan efter frekvens och enligt MedDRA-systemets klassificering av organsystem. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass i systemet	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynt (<1/10 000)	Inga kända
Infektioner och infestationer						Aseptisk meningit*, Svåra infektioner*, JC-virusinfektion som ger progressiv multifokal leukoencefalopati*
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos och lymfocytos		Trombocytopeni			Immunomedierad hemolytisk anemi*
Immunsystemet		Överkänslighetreaktioner				
Centrala och perifera nervsystemet			Ansiktsförlamning (Bells pares)			Inflammatorisk polyradikuloneuropati*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum						Interstitiell pneumonit*
Hud och subkutan vävnad		Psoriasis	Urtikaria			Erythema multiforme*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Artrit/Psoriasis artrit (förvärring/uppblossande)				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande symtom, såsom feber, huvudvärk, frossa, illamående och myalgi	Ryggsmärtor, Asteni	Reaktioner på injektionsstället			
Undersökningar		Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfat och av ALAT				

*Händelser observerade efter godkännandet

Säkerhetsprofilen hos målpopulationen, som den definieras i avsnitt 4.1, liknar säkerhetsprofilen i den totala populationen som behandlades under den kliniska utvecklingen av Raptiva vilket presenterats ovan.

Ytterligare information

Långtidsanvändning:

Analys efter långtidsbehandling i en kohort på 339 patienter med måttligt svår till svår psoriasis som fick Raptiva 1 mg/kg/vecka och av vilka 166 patienter behandlades i mer än 2 år och upp till 3 år, visade inga anmärkningsvärda skillnader i biverkningsfrekvens jämfört med 12 veckors exponering för Raptiva.

Leukocyten och lymfocyten: I stora placebokontrollerade kliniska studier och i långtidsstudier utvecklade mellan 40 och 50 procent av patienterna ihållande asymtomatisk lymfocytos under Raptivabehandling. Alla värden låg mellan 2,5 och 3,5 gånger normalgränsen (ULN). Lymfocyttallet återgick till ursprungsnivån efter utsättande av behandlingen. Svag ökning av absoluta neutrofil- och eosinofiltal observerades hos ett mindre antal av patienterna.

Trombocytopeni:

I den kombinerade säkerhetsdatabasen omfattande 3291 patienter som behandlats med Raptiva vid godkännandet, fanns nio fall (0,3 procent) av trombocytopeni med färre än 52 000 celler per µl. Fyra av dessa patienter uppvisade kliniska tecken på trombocytopeni. Enligt tillgängliga trombocytaltal skedde minskningen av antalet trombocyter mellan 8 och 12 veckor efter den första dosen med Raptiva hos fem patienter, men senare hos övriga patienter. Hos en patient uppträdde trombocytopeni 3 veckor efter att behandlingen upphört. Vid långtidsbehandling upp till 3 år, observerades ett litet och gradvis minskande medelvärde för trombocytaltallet inom normal gräns. I samma population observerades 2 fall av allvarlig och snabbt inträdande trombocytopeni (0,6 procent) (se avsnitt 4.4).

Psoriasis:

Under de första 12 veckorna i de placebokontrollerade studierna, var frekvensen av psoriasisbiverkningar 3,2 procent hos patienter som behandlades med Raptiva och 1,4 procent hos patienter som behandlades med placebo. Bland 3291 patienter i den kombinerade säkerhetsdatabasen, inträffade erythrodermisk eller pustulös psoriasis hos 39 patienter (1,2 procent). Sjuttio av dessa fall inträffade efter att behandlingen med Raptiva hade upphört, medan 22 inträffade under behandling. De flesta av dessa fall (16/22) inträffade hos patienter som inte visade något svar på behandling med Raptiva. Fall efter avslutad behandling inträffade både hos patienter som svarade och som inte svarade på Raptivabehandling.

Artrit / Psoriasisartrit:

Under de första 12 veckorna i de placebokontrollerade studierna, observerades artrit och förvärring av artrit hos 1,8 procent av de patienter som behandlades med Raptiva och de patienter som behandlades med placebo. I dessa studier var förekomsten av andra typer av artritrelaterade biverkningar likartade mellan Raptiva- och placebogrupper.

Influensaliknande symtom:

I stora placebokontrollerade kliniska studier rapporterade ca 20 procent fler än i placebogruppen influensaliknande symtom, såsom huvudvärk, frossa, feber, illamående och myalgi. Patientandelen med influensaliknande symtom var som störst efter den första injektionen och minskade med mer än 50 procent efter den andra injektionen. Dessa symtom minskade därefter till en andel jämförbar med patientgruppen som behandlades med placebo. Huvudvärk var det mest frekventa influensaliknande symtomet. Inga av dessa incidenter var allvarliga, och mindre än 5 procent bedömdes vara svåra. Totalt var det mindre än 1 procent av patienterna som avbröt behandlingen p.g.a. akuta influensaliknande symtom.

Överkänslighet och allergiska reaktioner:

I stora placebokontrollerade kliniska studier var andelen patienter som fick biverkningar som tyder på överkänslighet, bl.a. urtikaria, utslag och allergiska reaktioner, något högre i Raptivagrupper (8

procent) än i placebogrupper (7 procent) (se avsnitt 4.4). Vid långtidsbehandling ökade inte frekvensen av överkänslighetsrelaterade biverkningar.

Förhöjda nivåer av alkaliska fosfataser:

I stora placebokontrollerade kliniska studier utvecklade ca 4,5 procent av patienterna ihållande ökning av alkaliska fosfataser under hela Raptivabehandlingen, jämfört med 1 procent av placebopatienterna. Samtliga värden låg mellan 1,5 och 3 gånger den övre gränsen av normalt och återgick till ursprungsvärdena efter avslutad behandling.

Ökning av ALAT:

Ca 5,7 procent av patienterna utvecklade ökning av ALAT under behandlingen med Raptiva jämfört med 3,5 procent i placebogrupper. Alla fall var asymtomatiska, och värden på 2,5 gånger den övre gränsen av normalt var inte mer frekventa i Raptivagruppern än i placebogruppern. Alla värden återgick till utgångsvärden efter avslutad behandling.

Infektioner:

Andra terapier som ändrar T-lymfocytfunktionen har associerats med ökad risk för att utveckla allvarliga infektioner. I placebokontrollerade kliniska prövningar var incidensen av infektioner hos patienter som behandlades med Raptiva cirka 27,3 procent och hos patienter som behandlades med placebo 24,0 procent. Hos målpopulationen som i en studie, IMP24011, var incidensen av infektioner hos patienter som behandlades med Raptiva cirka 25,7 procent jämfört med 22,3 procent hos placebobehandlade patienter. Med avseende på allvarliga infektioner var incidensen i både kontrollerade och okontrollerade studier upp till 12 veckor 2,8 per 100 patientår för patienter som behandlades med Raptiva, jämfört med 1,4 per 100 patientår för patienter som behandlades med placebo. De mest frekventa fallen av svåra infektioner var pneumoni, cellulit, ospecificerade infektioner och sepsis. Vid långtidsbehandling var incidensen av allvarliga infektioner 1,8 per 100 patientår (se avsnitt 4.4).

JC-virusinfektion som resulterat i PML har rapporterats hos en psoriasispatient som behandlats med Raptiva (se avsnitt 4.4) efter godkännandet.

Klassbiverkningar

Benigna och maligna neoplasmer:

Terapier som påverkar immunsystemet har associerats med högre förekomst av maligniteter. I placebokontrollerade kliniska prövningar var den totala förekomsten av maligniteter (varav de flesta var hudcancer, dock inte melanom) likartad bland patienter behandlade med Raptiva och placebobehandlade patienter. Incidensen av specifika tumörer hos Raptivapatienter var dessutom motsvarande den som observerades i kontrollpopulationer med psoriasis. Det fanns inga bevis för en ökad risk för någon särskild malignitet över tid, med undantag för icke-melanom hudcancer (0,3 jämfört med 0,9 per 100 patientår, vid korttids- respektive långtidsbehandling) (se avsnitt 4.4).

Inflammatorisk polyradikuloneuropati: Enstaka fall har observerats efter godkännandet. (Se avsnitt 4.4.)

4.9 Överdoser

I en klinisk studie där försökspersonerna fick högre doser av efalizumab (upp till 10 mg/kg intravenöst), fick en försöksperson som hade fått 3 mg/kg intravenöst, hypertoni, frossa och feber samma dag som det studerade läkemedlet administrerades, vilket medförde inläggning på sjukhus. En annan försöksperson som hade fått en intravenös dos på 10 mg/kg fick svåra kräkningar efter administrering av efalizumab, vilket också medförde inläggning på sjukhus. Båda fallen gick över utan följder. Subkutana doser på upp till 4 mg/kg/vecka i 10 veckor har administrerats utan några toxiska effekter.

Det finns ingen känd antidot mot Raptiva eller någon särskild behandling mot överdosering av Raptiva utöver att avbryta behandlingen och observera patienten. Vid överdosering rekommenderas att patienten är under medicinsk övervakning och att lämplig symtomatisk behandling inleds omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA21

Verkningsmekanism

Efalizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som binder specifikt till subenheten CD11a på LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), ett leukocyt-ypprotein.

Denna mekanism gör att efalizumab hämmar bindningen av LFA-1 till ICAM-1, vilket interfererar med T-lymfocytadhesion till andra celltyper. LFA-1 finns på aktiverade T-lymfocyter och ICAM-1 är uppreglerat på endotelceller och keratinocyter i psoriasisplack. Genom att hindra LFA-1/ICAM-bindningen, kan efalizumab lindra tecken och symtom på psoriasis genom att hämma flera steg i den immunologiska kaskaden.

Farmakodynamiska effekter

I studier där man administrerade en initial dos på 0,7 mg/kg följt av 11 veckovisa doser på 1,0 mg/kg, gav efalizumab en maximal reducering av uttrycket av CD11a på cirkulerande T-lymfocyter till ca 15-30 procent av värdena före dosering, och mättad CD11a till <5 procent av de ursprungligen tillgängliga CD11a-bindningsställen. Full effekt observerades 24 till 48 timmar efter den första dosen och upprätthölls mellan de veckovisa doserna. Inom 5 till 8 veckor efter den 12:e och sista dosen av efalizumab som administrerades med en koncentration på 1,0 mg/kg/vecka, återgick CD11a-nivåerna till att ligga inom ett område på ± 25 procent av de ursprungliga värdena.

En annan farmakodynamisk markör som överensstämmer med efalizumabs verkningsmekanism, var ökningen i absoluttal för cirkulerande leukocyter som observerades under efalizumabbehandling. Ökade absoluttal kunde registreras inom 24 timmar efter den första dosen. Dessa förblev höga vid veckovis dosering och återgick till ursprungliga nivåer efter avslutad behandling. Den största ökningen skedde i absoluttalen för cirkulerande lymfocyter. I kliniska prövningar där försökspersonerna fick Raptiva 1,0 mg/kg/vecka, blev de genomsnittliga lymfocytalen ungefär dubbelt så höga som ursprungsnivåerna. Ökningen omfattade CD4 T-lymfocyter, CD8 T-lymfocyter, B-lymfocyter och mördarceller (NK-celler), även om mördarceller och CD4-celler ökade mindre jämfört med övriga celltyper. Vid en subkutan efalizumabdosis på 1,0 mg/kg/vecka, återgick lymfocyt-nivåerna till att ligga inom 10 procent av de ursprungliga nivåerna efter åtta veckor räknat från den sista dosen.

Klinisk effekt

Raptivas effektivitet jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med måttlig till svår psoriasis har inte utvärderats i studier som direkt jämför Raptiva med andra systemiska behandlingar. De aktuella resultaten från jämförelse av Raptiva med placebo vid 12 veckors behandling av olika populationer tyder på PASI 75 svar av Raptiva hos 22 procent till 39 procent av patienterna (se tabell 2). Baserat på kliniska data framtagna under utvecklingsfasen (se tabell 1) och erfarenhet av långtidsbehandling, rekommenderas Raptiva till patienter som definieras enligt avsnitt 4.1.

Misslyckande med tidigare systemiska behandlingar definieras som otillräckligt svar ($\text{PASI} < 50$ eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen hos patienter under pågående behandling, och som doserats adekvat under en tillräckligt lång period för att utvärdera svaret med åtminstone var och en av de tre viktigare tillgängliga systemiska behandlingarna.

Säkerheten och effekten för Raptiva i rekommenderad dos hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis har visats i fem randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier ($n=1742$). Det finns inga jämförande studier mellan Raptiva och andra systemiska psoriasisbehandlingar. Den största studien IMP24011 ($n=793$) inkluderade patienter ($n=526$) som, baserat på tidigare behandlingserfarenhet, inte tillfredsställande kunnat kontrolleras, hade kontraindikationer eller var överkänsliga mot minst två systemiska behandlingsformer. I samtliga studier var primära

effektvariabeln andelen patienter med minst 75 procents förbättring av poängen på PASI-skalan, PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) i förhållande till utgångsvärden vid utvärdering en vecka efter 12 veckors behandling. Sekundära effektvariablerna omfattade andelen patienter som klassificerades av läkare som ”minimal” eller ”avsaknad” enligt en statisk global bedömning, OLS-värdering (Overall Lesion Severity), andelen patienter med minst 50 procentig förbättring på PASI-skalan (resultat PASI 50) i förhållande till de ursprungliga nivåerna efter 12 veckors behandling, tidsförlopp för genomsnittlig procentuell förbättring enligt PASI jämfört med ursprungsnivån, förbättring av DLQI (Dermatology Life Quality Index), PSA (Psoriasis Symptom Assessment), läkarens totala bedömning av förändringen (Physician’s Global Assessment - PGA), förändring av tjocklekskomponenten i PASI, samt förändring av den angripna kroppsytan.

I alla fem studierna uppnådde de patienter som randomiserats till Raptivagruppern, statistiskt signifikant bättre resultat än placebo med avseende på den primära effektvariabeln. Samma resultat bekräftades hos patienter som inte var lämpliga för andra systemiska behandlingar (se tabell 1 nedan).

Tabell 1 Primär ändpunkt: andel försökspersoner med ≥ 75 procents förbättring i PASI efter 12 veckors behandling (PASI 75)			
Patientpopulation IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/v	Behandlingseffekt t [95 % CI]
Alla patienter	4 % (n=264)	31 % (n=529) ^b	27 % [22 %, 32 %]
Patienter som inte behandlas med, är kontraindicerade för eller överkänsliga mot två eller flera systemiska behandlingar *	3 % (n=184)	30 % (n=342) ^b	27 % [21 %, 32 %]
^a p-värden jämförde efalizumab med placebo med hjälp av logistisk regression omfattande baslinjevärden för PASI, tidigare behandling mot psoriasis och geografiskt område som kovariater.			
^b p<0,001.			
* På grundval av patienternas tidigare psoriasisbehandlingar			

I alla fem studierna uppnådde de patienter som randomiserats till Raptivagruppern statistiskt signifikant bättre resultat än placebo med avseende på primär effektvariabeln (PASI 75-svar) (se tabell 2 nedan) och på alla sekundära effektvariablerna.

Tabell 2 Primär ändpunkt: Andel försökspersoner med ≥ 75 procents förbättring i PASI efter 12 veckors behandling (PASI 75)			
Studie	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/v	Behandlingseffekt t [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)	27 % [22 %, 32 %]
a IMP24011: p-värden för efalizumab jämfört med placebo med hjälp av logistisk regression inklusive baslinje PASI värden, tidigare psoriasisbehandling och geografisk region som kovariater. Övriga studier: p-värden för respektive efalizumabgrupp jämfört med placebo med hjälp av Fishers exakta test i respektive studie. b p<0,001. * Efalizumab som använts i studien är tillverkad av Genentech			

Tid till återfall (minst 50 procents reduktion av uppnådd effekt) utvärderades i studie ACD2058g och IMP24011 för patienter som svarade på behandlingen (minst 75 procents förbättring i PASI) efter 12 veckors behandling. Mediantiden för återfall bland dessa patienter varierade från 58 till 74 dagar efter sista Raptiva-dos i den första behandlingsperioden. I studie IMP24011 uppnådde ungefär hälften av patienterna (46,8 procent) som delvis svarade på behandlingen (50 procent till 74 procent förbättring av PASI, liknande PGA bra) efter 12 veckors Raptiva-behandling, PASI 75 svar vid vecka 24.

Långtidsbehandling:

Data från förlängd behandling (mer än 12 veckor) har erhållits från 4311 patienter i öppna, okontrollerade studier. Över 600 patienter har behandlats i mer än 1 år, inklusive 166 patienter behandlade i mer än 2 år och upp till 3 år. Ungefär hälften av patienterna som behandlades i mer än 1 år var PASI 75 patienter (när alla som avbröt betraktades som att de inte svarat på behandlingen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Efter subkutan administrering av efalizumab når man den högsta plasmakoncentrationen efter 1-2 dagar. En jämförelse med intravenösa data indikerade en genomsnittlig biologisk tillgänglighet på 50 procent vid den rekommenderade subkutana doseringsnivån på 1,0 mg/kg/vecka.

Distribution:

Steady state uppnåddes under den fjärde behandlingsveckan. Vid en doseringsnivå på 1 mg/kg/vecka (med initialdos på 0,7 mg/kg den första veckan), var de lägsta plasmavärdena för efalizumab i genomsnitt $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. Distributionsvolymen för det centrala rummet efter intravenösa engångsdoser var 110 ml/kg vid en dosering av 0,03 mg/kg och 58 ml/kg vid en dosering av 10 mg/kg.

Biotransformering:

Efalizumab metaboliseras genom internalisering följt av intracellulär nedbrytning orsakat av antingen bindning till CD11a på cellytan eller genom endocytos. De förväntade nedbrytningsprodukterna är

små peptider och enskilda aminosyror som elimineras genom glomerulär filtrering. Cytokrom-P450-enzymerna och konjugationsreaktioner är inte involverade i eliminationen av efalizumab.

Elimination:

Efalizumabs elimination är dosberoende. Genomsnittligt clearance vid steady state är 24 ml/kg/dag (spridning 5-76 ml/kg/dag) vid en subkutan dos på 1 mg/kg/vecka.

Eliminationshalveringstiden var ca 5,5-10,5 dagar vid en subkutan dos på 1 mg/kg/vecka. T_{end} vid steady state är 25 dagar (spridning 13-35 dagar). Vikt är den kovariat som har mest signifikant påverkan på efalizumabs elimination.

Icke-linjaritet:

Efalizumab uppvisar dosberoende icke-linjär farmakokinetik som kan förklaras av substansens mättningsbara specifika bindning till cellytans receptorer CD11a. Det framkom att den receptorförmedlade elimineringen av efalizumab var mättad när plasmakoncentrationen av efalizumab översteg 1 µg/ml.

Genom en populationsfarmakokinetisk analys fann man att vikt påverkade efalizumabs clearance. Kovariater som ursprungligt PASI-tillstånd, ursprungligt lymfocytantal och ålder hade en liten effekt på eliminationen. Kön och etniskt ursprung hade ingen effekt. Inga studier har gjorts av efalizumabs farmakokinetik hos pediatrika patienter. Effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på efalizumabs farmakokinetik har heller inte studerats.

Antikroppar mot efalizumab registrerades hos bara 6 procent av de utvärderade patienterna. Hos detta fåtal patienter observerades inga skillnader i vare sig farmakodynamiska eller farmakokinetiska parametrar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efalizumab korsreagerar inte med CD11a från andra arter än människor och schimpanser.

Konventionella icke-kliniska säkerhetsdata med läkemedlet är därför begränsade och medger inte en omfattande säkerhetsutvärdering. Hämmande effekter observerades på humoral och T-cellsberoende immunrespons. En minskning i T-cellsberoende immunitet observerades hos avkomma av mus upp till minst 11 veckors ålder, som behandlats med en antikroppsanalog till efalizumab. Endast vid 25 veckors ålder var denna minskning inte längre signifikant.

I övrigt kunde de effekter som observerades i icke-kliniska studier relateras till efalizumabs farmakologi.

Inga lymfom observerades efter sex månaders behandling med en antikroppsanalog till efalizumab i en sexmånaders studie med p53 +/- vildtyp mus.

Inga teratogena effekter observerades hos möss under organogenesen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver för injektionsvätska, lösning:

Polysorbat 20

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Sackaros

Vätska:

Vatten till injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Beredd lösning bör användas omedelbart (se även avsnitt 6.4).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter öppnande och beredning. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden. Beredd lösning har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 24 timmar vid förvaring i en temperatur mellan 2 °C till 8 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Levereras i en färglös glasflaska av typ I med gummipropp och aluminiumförslutning samt plastlock.

Vätska:

Levereras i en förfylld spruta av typ I glas.

Raptiva finns tillgängligt i:

Förpackningar om 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med vätska, 1 EasyMIX adapter för beredning och en nål för injektion.

Förpackningar om 4 injektionsflaskor med pulver, 4 förfyllda sprutor med vätska, 4 EasyMIX adapterar för beredning och 4 nålar för injektion.

Förpackningar om 12 injektionsflaskor med pulver, 12 förfyllda sprutor med vätska, 12 EasyMIX adapterar för beredning och 12 nålar för injektion.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Raptiva är endast avsett för engångsbruk.

Före användning ska en injektionsflaska med Raptiva beredas med vätskan. Beredning av en injektionsflaska med 1,3 ml av det medföljande vattnet för injektion ger ca 1,5 ml lösning för administrering av Raptiva med en koncentration av 100 mg/ml. Den maximalt erhållna volymen som är 1,25 ml ger 125 mg Raptiva.

Lösningen ska inte beredas i mer än fem minuter. Den beredda lösningen är en klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning, och ska inte administreras om den innehåller partiklar eller om den inte är klar.

Detaljerad bruksanvisning återfinns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 september 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 1 FLASKA OCH 1 FÖRFYLLED SPRUTA

FÖRPACKNING MED 4 FLASKOR OCH 4 FÖRFYLLEDA SPRUTOR

FÖRPACKNING MED 12 FLASKOR OCH 12 FÖRFYLLEDA SPRUTOR

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Raptiva 100 mg/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Efalizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 125 mg efalizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 20, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat och sackaros.
Vätska: vatten till injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta med 1,3 ml vätska.
1 EasyMIX adapter för beredning.
1 nål för injektion.

4 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning.
4 förfyllda sprutor med 1,3 ml vätska.
4 EasyMIX adapterar för beredning.
4 nålar för injektion.

12 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning.
12 förfyllda sprutor med 1,3 ml vätska.
12 EasyMIX adapterar för beredning.
12 nålar för injektion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Beredd lösning används omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överbliven lösning kastas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

raptiva 100 mg/ml

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**RAPTIVA 100 mg/ml FLASKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Raptiva 100 mg/ml.
Pulver till injektionsvätska, lösning.
Efalizumab
Subkutan användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 125 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**VÄTSKA I FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska för användning med Raptiva.
Vatten till injektionsvätskor.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,3 ml i förfylld spruta

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Raptiva 100 mg/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Efalizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Raptiva är och vad det används för
2. Innan du använder Raptiva
3. Hur du använder Raptiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Raptiva ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD RAPTIVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Raptiva är ett systemiskt läkemedel mot psoriasis. Systemiska behandlingar är läkemedel som kan tas genom munnen eller ges som injektion och kommer därför att finnas i och påverka hela kroppen. Raptiva är ett läkemedel innehållande efalizumab, som framställs med hjälp av bioteknik. Läkemedlet produceras med hjälp av genetiskt modifierade däggdjursceller. Efalizumab är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som känner igen och binder till andra specifika proteiner i människokroppen. Efalizumab minskar inflammation i psoriatiska förändringar, vilket medför förbättring av angripna hudområden.

Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis, som inte har svarat på, eller som inte får behandlas med eller är överkänsliga mot andra systemiska behandlingar inklusive ciklosporin, metotrexat och PUVA.

Denna begränsning av tillfällen när man kan behandla med Raptiva beror på hittills tillgängliga uppgifter på läkemedlets effekt och begränsad erfarenhet av långtidsbehandling med Raptiva.

2. INNAN DU ANVÄNDER RAPTIVA

Be din läkare eller apotekspersonalen om råd innan du använder något läkemedel.

Använd inte Raptiva

- om du är allergisk (överkänslig) mot efalizumab eller något av övriga innehållsämnen i Raptiva.
 - om du har eller har haft någon form av cancer.
 - om du har pågående tuberkulos eller några andra allvarliga infektioner. Symtom som kan tyda på att du har en infektion är feber, sår, trötthet, tandproblem, svår hosta som varar i mer än två veckor, bröstsmärta eller upphostning av blod eller slem.
 - om du har andra former av psoriasis än plackpsoriasis (till exempel andra svårare former av psoriasis, som din läkare diagnostiserat).
 - om du har fått diagnosen att du har en sjukdom i immunsystemet.
- Det är viktigt att du berättar för din läkare om du har haft eller du har något av ovanstående.

Var särskilt försiktig med Raptiva

- Om du blir överkänslig eller får allergiska reaktioner såsom allmän kroppsklåda, nässelfeber, hudrodnad eller utslag, ska du snarast möjligt kontakta din läkare eller gå till närmaste akutmottagning.
- Du kan bli mer mottaglig för infektioner. Kontakta din läkare om du utvecklar en ny infektion eller om du upptäcker nya eller plötsliga förändringar i tankeförmåga, balans, styrka, tal, gång eller syn. Han/hon kommer att avgöra om din behandling behöver övervakas, eller om det är nödvändigt att du slutar använda Raptiva.
- Om du får diagnosen cancer under behandlingen ska du kontakta din läkare som kommer att avgöra om det är nödvändigt att du slutar använda Raptiva.
- Om du får tecken eller symtom som tyder på anemi (en reduktion av antalet röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfäddhet) under pågående behandling ska du kontakta din läkare som avgör om det är nödvändigt att du slutar använda Raptiva.
- Om du får några tecken eller symtom som tyder på en minskning av antalet blodplättar (t.ex. lättblödande tandkött, blåmärken eller små röda prickar på huden, ska du omedelbart kontakta din läkare. Han/hon kommer att avgöra om din behandling behöver övervakas, eller om det är nödvändigt att du slutar använda Raptiva.
- Vissa patienter har fått reaktioner såsom huvudvärk, feber, illamående och kräkning inom två dagar efter de två första injektionerna. Dessa reaktioner var i allmänhet lindriga till måttliga. Kontakta din läkare om du märker att några av dessa reaktioner inte försvinner efter den andra injektionen.
- Om du avbryter behandlingen med Raptiva (detta rör särskilt patienter som inte svarar på behandlingen), kan din psoriasis förvärras kraftigt. Din läkare kan vilja övervaka dig och ge effektiv behandling.
- Om du märker att din psoriasis förvärras eller om du får artrit (ledgångsinflammation), ska du informera din läkare. Han/hon kommer att avgöra om du ska sluta med Raptiva eller fortsätta behandlingen under noggrannare övervakning.
- Om du tänker vaccinera dig, ska du först rådfråga din läkare. Vissa typer av vacciner kan inte kombineras med Raptiva. Det kan vara nödvändigt att avbryta Raptivabehandlingen åtta veckor före vaccination.
- Om din vikt oväntat förändras ska du kontakta din läkare, som kommer att beräkna korrekt dos baserad på din nya vikt.

Tala om för din läkare om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Rådfråga din läkare om du planerar att vaccinera dig. (Se "Var särskilt försiktig med Raptiva")

När du tar Raptiva kan du bli känsligare för infektioner (Se "Var särskilt försiktig med Raptiva"). Denna effekt kan förstärkas av andra läkemedel som används för att behandla psoriasis och som också gör dig känsligare för infektioner. Rådfråga din läkare om du erhåller andra läkemedel för att behandla din psoriasis.

Raptiva kan användas i kombination med kortikosteroider som smörjes på huden.

Graviditet

Det är inte känt om Raptiva kan skada fostret om du är gravid, eller om Raptiva kan påverka dina möjligheter att bli gravid. Du bör därför rådfråga din läkare snarast möjligt om du är gravid. Om du är kvinna i fertil ålder tillråds du att inte bli gravid och att använda lämpligt preventivmedel under behandlingen med Raptiva.

Amning

Det är möjligt att efalizumab utsöndras i modersmjölk. Om du ammar kommer din läkare att råda dig att antingen avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Raptiva så länge du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Raptiva förväntas inte påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER RAPTIVA

Använd alltid Raptiva enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering för vuxna (18-64 år) och äldre (≥ 65 år)

Den normala doseringen utgörs av en första engångsinjektion på 0,7 mg/kg följt av veckovisa injektioner på 1,0 mg/kg. Din läkare kommer att tala om för dig hur mycket du ska injicera. Behandlingstiden är tolv veckor. Behandling kan fortsättas endast hos patienter som svarat på behandlingen. Din läkare kommer att diskutera med dig i vilken utsträckning du svarat på behandlingen.

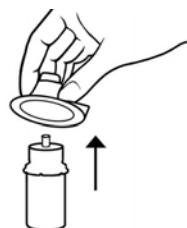
Metod och administreringsväg

Raptiva injiceras strax under huden (subkutan) och är endast avsett för engångsbruk. Du kan injicera Raptiva själv eller få hjälp av en annan person, t.ex. en familjemedlem eller din läkare. Du ska fortsätta att injicera Raptiva så länge som din läkare har angivit.

Flaskan med pulvret är avsedd att beredas (blandas) med lösningsmedlet.

Läs noga igenom följande instruktioner och följ dem steg för steg när du ska injicera Raptiva:

- Tvätta dina händer. Det är viktigt att dina händer och de föremål som du använder är så rena som möjligt.
- Ta ut Raptiva ur kylan och lägg upp allt du behöver på en ren yta:
 - en injektionsflaska med Raptiva-pulver
 - en förfylld spruta med vätska
 - en EasyMIX adapter för beredning (blandning)
 - två spritservetter
 - en nål avsedd för subkutan injektion
 - en avfallsbehållare för vassa föremål
- Ta av plastlocket från injektionsflaskan med Raptiva och nålskyddet från den förfyllda sprutan med vätska. Torka av toppen på injektionsflaskan med en spritservett.
- Håll i ytterhöljet på EasyMIX och dra försiktigt tillbaka och avlägsna skyddsfilmerna genom att använda flicken. Nu visas änden med en plastpigg som du ska använda till att göra hål i injektionsflaskan med. Du ska inte vidröra detta område.
- Håll i ytterhöljet på EasyMIX och placera det på toppen av injektionsflaskan, pressa sedan ner så att plastpiggen gör hål i gummiproppen på injektionsflaskan.
- Se till att EasyMIX adaptern sitter ordentligt fast på injektionsflaskan innan ytterhöljet tas bort.



- Dra av korken som täcker den förfyllda sprutans spets.
- Fäst den förfyllda sprutan som innehåller lösningen till EasyMIX adapter med en ”tryck och vrid”-rörelse.

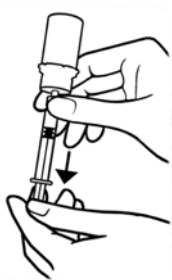


- Tryck ner sprutkolven mycket långsamt för att injicera all lösning in i Raptiva-injektionsflaskan.
- Utan att ta bort sprutan, rotera injektionsflaskan varsamt för att lösa läkemedlet i lösningen.

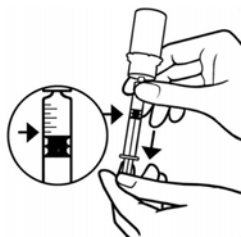


Skaka inte (skakning gör att skum bildas på Raptiva-lösningen). Blandningen tar i allmänhet mindre än 5 minuter. När pulvret har lösts upp, kontrollera att lösningen inte innehåller några partiklar eller har några missfärgningar. Den beredda lösningen bör vara klar till svagt gul och fri från partiklar. Inga andra läkemedel får tillsättas lösningen med Raptiva och Raptiva ska inte beredas med andra vätskor.

- Vänd injektionsflaskan upp och ner, fortfarande med sprutan fäst vid den. Dra in lösningen långsamt in i sprutan, dra in större dos än den du behöver. Lite skum eller bubblor kan finnas kvar i injektionsflaskan. Med sprutan fortfarande fäst vid injektionsflaskan, kontrollera förekomsten av luftbubblor i sprutan.
- Knacka försiktigt på sprutan för att få bubblorna att stiga mot toppen av sprutan.



Tryck försiktigt fram kolven tills dess att dosen som ska ges finns i sprutan. Detta kommer också att trycka ut bubblorna ur sprutan och in i injektionsflaskan. Om du trycker ut för mycket Raptiva tillbaka in i injektionsflaskan, upprepa då uppdragnings-proceduren och fortsätt.



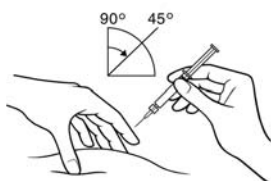
- Kontrollera att du har rätt dos, avlägsna sedan sprutan från EasyMIX adaptorn genom en ”vrid och dra”-rörelse.

Du är nu klar för att sätta på injektionsnålen.

- Ta injektionsnålen och med nålskyddet fortfarande på, skruva försiktigt på den på sprutspetsen.

Du är nu klar att välja och förbereda injektionsstället. Din läkare eller sjuksköterska ska redan ha informerat dig om var du kan injicera. Lämpliga platser för självinjicering är skinka, lår, mage eller överarm. Du bör växla injektionsställe.

- Torka av det valda stället med en spritservett. Ta bort nålskyddet från injektionsnålen.
- Injicera lösningen omedelbart enligt följande: Nyp ihop huden och för in nålen snabbt i en vinkel på 45° till 90° medan du håller sprutan som en pil eller en penna. Injicera under huden på det sätt som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Dra tillbaka kolven en aning. Om blod kommer in i sprutan har nålen kommit in i ett blodkärl, och då ska du inte injicera dosen utan dra ut nålen och upprepa injektionsproceduren. Injicera lösningen genom att trycka försiktigt på kolven. Ta den tid du behöver för att injicera all lösning. Dra omedelbart ut nålen och rengör huden med en spritservett med en cirkelrörelse.



- Kassera alla föremål som använts: Kassera alla nålar och tomma glasbehållare i en behållare för vassa föremål så fort du är klar med injektionen. All oanvänd lösning ska också kasseras.

Om du använt för stor mängd av Raptiva

Om du har injicerat mer Raptiva än vad din läkare har angett, ska du kontakta din läkare eller apotekspersonalen. Det rekommenderas att du övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och att du snarast möjligt får lämplig behandling för symtomen.

Om du har glömt att ta Raptiva

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Kontakta din läkare om du glömmer att ta två eller flera doser av Raptiva.

Om du slutar att ta Raptiva

Om du avbryter din behandling med Raptiva utan att ersätta med någon annan behandling, kan din psoriasis förvärras betydligt. (Se “Var särskilt försiktig med Raptiva”)

Om behandling med Raptiva återupptas ska du följa din läkares anvisningar. Återupptagandet kan vara förenat med minskat eller otillräckligt svar på Raptiva jämfört med tidigare behandlingsperioder.

Behandlingen bör endast fortsätta när tillräckligt svar erhålls. Din läkare kommer att berätta för dig

vad du ska göra vid otillräckligt svar på behandlingen eller om din sjukdom förvärras. (Se också "Var särskilt försiktig med Raptiva".)

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Raptiva orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna i detta avsnitt är en uppskattning av frekvensen med vilken de kan förekomma. För detta ändamål har följande klassificering använts:

- Mycket vanlig: biverkningar som kan förekomma hos fler än 1 på 10 patienter;
- Vanlig: biverkningar som kan förekomma hos 1 till 10 på 100 patienter;
- Mindre vanlig: biverkningar som kan förekomma hos 1 till 10 på 1 000 patienter;
- Sällsynt: biverkningar som kan förekomma hos 1 till 10 på 10 000 patienter;
- Mycket sällsynt: biverkningar som kan förekomma hos mindre än 1 på 10 000 patienter

Raptiva kan orsaka lindriga till måttliga influensaliknande symtom såsom huvudvärk, frossa, illamående, muskelvärk och ibland feber inom 48 timmar efter en injektion av Raptiva. Dessa symtom är mycket vanliga och uppstår oftast efter de två första doserna och minskar efter hand. Om några av dessa symtom är svåra eller bestående ska du kontakta din läkare. I kliniska prövningar var synliga biverkningar på injektionsstället och smärta på injektionsstället mindre vanligt.

Kontakta din läkare eller gå till närmaste akutmottagning och sluta omedelbart att använda Raptiva om du:

- upplever allvarliga överkänslighetsreaktioner eller allergiska reaktioner såsom anafylaxi. Symtomen på en allergisk reaktion är allmänna och innefattar vanligen klåda över hela kroppen, nässelfeber, rodnad och utslag. Anafylaxi är en mer allvarlig allergisk reaktion som kan medföra yrsel, kräkning, lågt blodtryck och andningssvårigheter. Då allvarliga allergiska reaktioner kan vara potentiellt livshotande, är omedelbar medicinsk behandling nödvändig.
- får symtom på låga nivåer av blodplättar, t.ex. lättblödande tandkött, blåmärken eller röda prickar på huden. Dessa symtom är mindre vanliga.
- upplever tecken på nervpåverkan såsom stickningar eller början till svaghet i ben eller armar eller nya eller plötsliga förändringar i tankeförmåga, balans, styrka, tal, gång eller syn.
- får allvarlig huvudvärk åtföljt av nackstelhet. Detta kan förekomma i sällsynta fall speciellt i början av behandlingen.
- får diagnosen cancer.
- får diffusa hudutslag eller blåsor i munhålan.

Berätta för din läkare om ditt allmänna hälsotillstånd och diskutera saken med honom/henne om du upptäcker något av följande:

- ryggvärk, ledvärk, huvudvärk, kräkning, svaghet, trötthet eller utslag. Dessa vanliga biverkningar har inget tydligt samband med Raptiva, men de har observerats vid användning av Raptiva. Din läkare kan vilja undersöka dig närmare och be dig lämna några blodprover.
- feber eller om du tror att du har en infektion. Raptiva påverkar immunsystemet, vilket eventuellt kan öka risken för infektionssjukdomar eller återaktivera gamla infektioner. Dessa biverkningar är vanliga.
- ett återfall, ett uppblossande eller en stark försämring av din psoriasis, eller röda, inflammerade psoriasisplack, ibland med svullnader i armar och ben, eller inflammerade leder, särskilt när behandlingen med Raptiva avslutats. Dessa biverkningar är vanliga.
- andnöd eller andra ihållande andningssvårigheter
- tecken på ansiktsförflamning (såsom svaga ansiktsmuskler och dregling), vanligtvis i en sida av ansiktet som möjligtvis föregås av smärta vid örat. Patienter med ansiktsförflamning återhämtar sig oftast inom ett par veckor utan någon särskild behandling.

Vissa laboratorietester kan visa på ändrade värden såsom antalet vita blodkroppar (bl.a. leukocyter och lymfocyter) samt alkaliska fosfataser och ALAT (laboratorievärden för blod). Dessa förändringar som kan ha samband med användningen av Raptiva, kan normalt endast upptäckas med hjälp av blodprover.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR RAPTIVA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP och på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller innehåller partiklar.

För att behålla steriliteten ska Raptiva användas omedelbart efter öppnande och beredning. Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är efalizumab. Varje injektionsflaska ger en dos på 125 mg efalizumab.
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 20, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat och sackaros.
- Varje förfylld spruta med vätska innehåller tillräckligt med vatten till injektionsvätskor för att kunna bereda injektionslösningen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Raptiva levereras som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är en vit till benvit kaka och vätskan är färglös. Produkten levereras i förpackningar om 1 injektionsflaska pulver, 1 förfylld spruta med vätska, 1 EasyMIX adapter för beredning och 1 nål för injektion, i förpackningar om 4 injektionsflaskor pulver, 4 förfyllda sprutor med vätska, 4 EasyMIX adapterar för beredning och 4 nålar för injektion samt i förpackningar om 12 injektionsflaskor pulver, 12 förfyllda sprutor med vätska, 12 EasyMIX adapterar för beredning och 12 nålar för injektion..

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i alla länder.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

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

Latvija

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

Lietuva

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

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 Lubiana, 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

Denna bipacksedeln godkändes senast den