

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Raptiva 100 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje znovu obnoviteľné množstvo 125 mg efalizumabu. Rekonštitúciou rozpúšťadlom vznikne roztok obsahujúci 100 mg/ml efalizumabu.

Efalizumab je rekombinantne humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná v geneticky upravených bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO). Efalizumab je IgG1 kappa imunoglobín obsahujúci humánne konštantné regionálne sekvencie a ľahký i ťažký reťazec komplementárne determinovaných regionálnych sekvencií myší.

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biela až sivobiela hmota.
Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou plakovou psoriázou, ktorí zlyhali v odpovedi alebo majú kontraindikácie alebo intoleranciu k iným systémovým terapiám, vrátane cyklosporínu, metotrexátu a PUVA (pozri časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Raptivou má začať lekár špecializovaný na dermatológiu.

Podáva sa začiatočná jednorazová dávka 0,7 mg/kg telesnej hmotnosti a následne týždenne injekcie 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti (maximálna jednorazová dávka nemá prekročiť celkovo 200 mg). Objem, ktorý sa má podať injekciou, sa vypočíta nasledovne:

Dávka	Objem injikovaný na 10 kg telesnej hmotnosti
Jednorazová začiatočná dávka: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Následné dávky: 1 mg/kg	0,1 ml

Dĺžka liečby je 12 týždňov. V liečbe možno pokračovať iba s pacientmi, ktorí odpovedali na liečbu (PGA dobre alebo lepšie). Poučenie o vysadení lieku pozri v časti 4.4.

Deti a adolescenti (< 18 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť Raptivy sa v tejto vekovej skupine (< 18 rokov veku) neštudovala. Raptiva sa nemá používať v tejto vekovej skupine.

Používanie u starších pacientov (≥ 65 rokov)

Dávkovanie a harmonogram podávania u starších pacientov má byť rovnaký ako u dospelých (pozri tiež časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali nijaké štúdie. V tejto skupine pacientov sa Raptiva má používať s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Raptiva je na subkutánne injekčné podanie. Miesta podania injekcie sa majú striedať.

Návod na použitie pozri v časti 6.6.

Po primeranom zaškolení v rekonštitúcii a injekčnej technike, pacienti si môžu sami podávať Raptivu, pokiaľ ich lekár určí, že je to vhodné.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na efalizumab alebo na niektorú z pomocných látok.

Pacienti s malignitami v anamnéze.

Pacienti s aktívnou tuberkulózou a inými závažnými infekciami.

Pacienti so špecifickými formami psoriázy, ako je kvapkovitá, erythrodermálna alebo pustulózná psoriáza ako jediná alebo predominantná forma psoriázy.

Pacienti s imunodeficienciami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na imunitný systém

a) Infekcie

Raptiva môže ovplyvniť obranyschopnosť proti infekciám. Vplyv liečby Raptivou na vývoj a priebeh akútnych a/alebo chronických infekcií nie je úplne známy. Pacienti, u ktorých sa počas liečby Raptivou vyvinie infekcia, majú byť sledovaní a podľa závažnosti sa Raptiva má vysadiť. U pacientov s klinicky významnými recidívami infekcií v anamnéze sa Raptiva má používať s opatrnosťou.

b) Očkovania

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch očkovania alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami na pacientov, ktorým sa podáva Raptiva. Pacienti počas liečby Raptivou nesmú dostávať žiadne acelulárne, živé a živé oslabené vakcíny. Liečba Raptivou sa má prerušiť 8 týždňov pred očkovaním a môže pokračovať 2 týždne po očkovaní.

c) Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Nie je známe, či Raptiva môže zvýšiť riziko malignít a lymfoproliferatívnych ochorení. Raptiva sa má vysadiť, ak sa malignity rozvíjajú počas liečby pacienta (pozri časti 4.3 a 4.8).

Raptiva sa neštudovala v kombinácii s imunosupresívnymi systémovými antipsoriatikami. Preto sa kombinované liečby s týmito liekmi neodporúčajú (pozri časť 4.5).

Trombocytopénia

Trombocytopénia sa môže prejaviť počas liečby Raptivou a môže byť spojená s klinickými znakmi, ako je ekchymóza, spontánna tvorba hematómu alebo krvácanie mukokutánneho tkaniva. Keď sa objavia tieto prejavy, efalizumab sa má okamžite vysadiť, má sa stanoviť počet trombocytov a ihneď sa má začať primeraná symptomatická liečba (pozri časť 4.8).

Stanovenie počtu trombocytov sa odporúča na začiatku liečby a v pravidelných odstupoch počas liečby Raptivou. Odporúča sa, aby stanovovania boli častejšie na začiatku liečby (napr. mesačne) a ich frekvencia môže klesať s postupujúcou liečbou (napr. každé 3 mesiace).

Precitlivosť a alergické reakcie

Tak ako iné rekombinantné lieky, Raptiva je potenciálne imunogénna. Ak sa následne prejaví nejaká závažná reakcia precitlivenosti alebo alergická reakcia, Raptiva sa má okamžite vysadiť a začať vhodná liečba (pozri časti 4.3 a 4.8).

Artritída

Počas liečby Raptivou sa pozorovali prípady atritídy. Za takýchto okolností sa odporúča ukončiť liečbu Raptivou.

Psoriáza

Počas liečby Raptivou sa pozorovali prípady exacerbácie psoriázy, vrátane pustulózných, erytrodermálnych a kvapkovitých subtypov (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa odporúča ukončiť liečbu Raptivou.

Náhle ukončenie liečby môže spôsobiť recidívu alebo exacerbáciu plakovej psoriázy vrátane erytrodermálnej a pustulóznej psoriázy.

Vysadenie liečby

Starostlivosť o pacientov po vysadení Raptivy zahŕňa aj starostlivé pozorovanie. V prípade recidívy alebo exacerbácie ochorenia ošetrojúci lekár má začať čo najvhodnejšiu liečbu psoriázy.

V prípade opakovanej liečby Raptivou je indikovaný rovnaký postup, ako je uvedený v Dávkovaní a spôsobe podávania. Opakovaná liečba sa môže spájať s nízkou alebo neadekvátnou odpoveďou na Raptivu než v skorších obdobiach liečby. V liečbe možno pokračovať iba s tými pacientmi, ktorí adekvátne odpovedali na liečbu.

Špeciálne skupiny pacientov

Medzi staršími (≥ 65 rokov) pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali rozdiely v bezpečnosti a účinnosti. Keďže u staršej populácie je spravidla vyššia incidencia infekcií, pozornosť sa má venovať liečeniu starších pacientov.

Raptiva sa neštudovala u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene, preto sa u takýchto pacientov má používať s opatrnosťou. Pozri časť 4.8. vzhľadom na účinky na hepatálnu funkciu.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Raptivou sa nevykonali žiadne formálne štúdie liekových interakcií.

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch očkovania alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Raptiva. Pacientom sa nemajú podávať acelulárne, živé a živé oslabené vakcíny počas liečby Raptivou. Pozri časť 4.4.

Vzhľadom na mechanizmus účinku efalizumabu, jeho vplyvy na imunitný systém môžu byť zosilnené systémovými imunosupresívami zvyčajne používanými na liečbu psoriázy (pozri časť 4.4).

Raptiva sa používala u pacientov s psoriázou v kombinácii s topickými kortikosteroidmi bez akéhokoľvek neočakávaného účinku, ani s nijakým viditeľným významným prospešným účinkom kombinovanej liečby s uvedenou monoterapiou s efalizumabom.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

O imunoglobulínoch je všeobecne známe, že prestupujú placentovou bariérou. S efalizumabom sú u gravidných žien iba náhodné klinické skúsenosti. Štúdie na zvieratách naznačujú poškodenie imunitnej funkcie potomstva (pozri časť 5.3). Gravidné ženy sa nemajú liečiť Raptivou. Ženám vo fertilnom veku sa má poradiť používanie vhodnej antikoncepcie.

Laktácia

Vylučovanie efalizumabu do materského mlieka sa neskúmalo, avšak o imunoglobulínoch sa predpokladá, že sa vylučujú do materského mlieka. Navyše sa dokázalo, že analóg protilátky efalizumabu sa vylučuje do mlieka myši. Ženy nesmú dojčiť počas liečby Raptivou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického mechanizmu pôsobenia efalizumabu sa pri používaní Raptivy neočakáva ovplyvnenie schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie symptomatické nežiaduce liekové reakcie (ADR) pozorované počas liečby Raptivou boli mierne až stredne závažné dávkovo závislé akútne chrípke podobné symptómy, vrátane bolesti hlavy, horúčky, triašky, nauzey a myalgie. V rozsiahlej placebom kontrolovanej klinickej štúdií sa tieto reakcie pozorovali u približne 41% Raptivou liečených pacientov a u 24% placebom liečených pacientov počas 12 týždňov liečby. Po začiatku liečby boli tieto účinky spravidla menej časté a prejavovali sa v rovnakých stupňoch ako tie, ktoré boli pozorované v skupine s placebom po tretej a následných týždenných injekciách.

Protilátky proti efalizumabu sa detekovali iba u 6% pacientov. U tohto malého počtu pacientov sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetike, farmakodynamike, klinicky významných nežiaducich účinkoch ani v klinickej účinnosti.

Nežiaduce účinky (preferované pojmy) v celkovej populácii klinicky študované s Raptivou sú uvedené podľa frekvencie výskytu a podľa MedDRA databázy tried orgánových systémov.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (>1/10)	Časté (>1/100, <1/10)	Menej časté (>1/1000, <1/100)	Zriedkavé (>1/10 000, <1/1000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukocytóza a lymfocytóza		Trombocy-topénia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Psoriáza	Urtikária		
Poruchy kostrového svalstva a spojivových tkanív		Artralgia Psoriatická artritída (exacerbácia/vzplanutie)			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Chrípke podobné symptómy, vrátane horúčky, bolesti hlavy, triašky, nauzey a myalgie	Reakcie precitlivenosti, bolesti chrbta, asténia	Reakcie v mieste podania		
Vyšetrenia		Zvýšenie alkalických fosfatáz Zvýšenie ALT			

Bezpečnostný profil v cieľovej populácii, ako je definovaný v časti 4.1, je podobný bezpečnostnému profilu v celkovej populácii liečenej počas klinického vývoja Raptivy, ako je uvedené vyššie.

Analýzy po dlhodobom používaní v skupine 158 pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou dostávajúcich Raptivu 1 mg/kg/týždeň 108 týždňov neukázali nijaké významné rozdiely vo frekvencii nežiaducich účinkov v porovnaní s 12 týždňami expozície Raptive. Údaje o bezpečnosti po 12 týždňoch v cieľovej populácii nie sú k dispozícii.

Ďalšie informácie

Leukocytóza a lymfocytóza: v rozsiahlych placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u 40 až 50% pacientov počas liečby Raptivou vyvinula trvalá asymptomatická lymfocytóza. Všetky hodnoty boli medzi 2,5 až 3,5 násobkom ULN (horná hranica normy). Počet lymfocytov sa po vysadení liečby

vrátil na východiskové hodnoty. Pozoroval sa mierny nárast absolútneho počtu neutrofilov a eozinofilov, avšak iba u menšej časti pacientov.

Trombocytopenia: v kombinovanej databáze bezpečnosti 3291 Raptivou liečených pacientov bolo hlásených deväť výskytov (0,3%) trombocytopenie s menej než 52 000 bunkami na μl . Štyria z týchto pacientov mali klinické znaky trombocytopenie. Na základe dostupných meraní počtu trombocytov bol začiatok poklesu trombocytov medzi 8 až 12 týždňami po prvej dávke Raptivy u 5 pacientov, no neskôr sa prejavil u ostatných pacientov. U jedného pacienta sa trombocytopenia prejavila 3 týždne po vysadení liečby. Najnižšia hladina trombocytov sa prejavila medzi 12 až 72 týždňami po prvej dávke Raptivy (pozri časť 4.4).

Psoriáza: v prvých 12 týždňoch placebom kontrolovaných štúdií bola miera psoriatických nežiaducich účinkov 3,2% u Raptivou liečených pacientov a 1,4% u placebom liečených pacientov. Medzi 3291 pacientmi v kombinovanej databáze bezpečnosti 39 pacientov prejavovalo erythrodermálnu alebo pustulóznu psoriázu (1,2%). Sedemnást z týchto účinkov sa prejavilo po vysadení Raptivy, zatiaľ čo 22 sa vyskytlo počas liečby. V prípadoch vyskytujúcich sa počas liečby sa väčšina týchto účinkov (16/22) prejavila u pacientov bez odpovede na Raptivu. Prípady prejavujúce sa po vysadení sa pozorovali tak u pacientov odpovedajúcich, ako aj neodpovedajúcich na liečbu Raptivou.

Psoriatická artritída: v prvých 12 týždňoch placebom kontrolovaných štúdií sa psoriatická artritída a exacerbácia alebo vzplanutie psoriatickej artritídy pozorovalo u 1,8% Raptivou liečených pacientov a placebom liečených pacientov. V týchto štúdiách bola incidencia iných typov artritíde príbuzných nežiaducich účinkov podobná v skupine s Raptivou i v skupine s placebom.

Symptómy podobné chrípke: v rozsiahlych placebom kontrolovaných štúdiách približne 20% pacientov s prevahou placebo hlásilo symptómy podobné chrípke, vrátane bolesti hlavy, triašky, horúčky, nauzey a myalgie. Percento pacientov hlásiacich symptómy podobné chrípke bolo najvyššie po prvej injekcii a pokleslo o vyše 50% po druhej injekcii. Tieto symptómy sa potom znížili na percento porovnateľné s percentom pacientov liečených placebom. Bolest' hlavy bola najčastejším symptómom podobným chrípke. Žiadna z týchto udalostí nebola ťažká a menej než 5% sa zaradilo medzi závažné. Celkovo menej než 1% pacientov prerušilo liečbu pre symptómy podobné chrípke.

Precitlivosť a alergické reakcie: v rozsiahlych placebom kontrolovaných štúdiách bolo percento pacientov s nežiaducimi účinkami, ktoré poukazujú na precitlivosť, vrátane urtikárie, vyrážky a alergických reakcií mierne vyššie v skupine s Raptivou (8%) než v skupine s placebom (7%). Dosiaľ sa nehlásil nijaký prípad anafylaktickej reakcie pri užívaní Raptivy (pozri časť 4.4).

Vyhodnotenie alkalickej fosfatázy: v rozsiahlych placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u približne 4,5% pacientov vyvinulo trvalé zvýšenie alkalickej fosfatázy počas liečby Raptivou v porovnaní s 1% u pacientov s placebom. Všetky hodnoty boli medzi 1,5 až 3 násobkom ULN a po prerušení liečby sa vrátili na východiskové hodnoty.

Zvýšenie ALT: u asi 5,7% pacientov nastalo zvýšenie ALT počas liečby Raptivou v porovnaní s 3,5% s placebom. Všetky prejavy boli asymptomatické a hodnoty vyše 2,5-násobku ULN neboli s skupine s Raptivou častejšie než v skupine s placebom. Všetky hodnoty sa po prerušení liečby vrátili na východiskové hodnoty.

Infekcie: iné liečby, ktoré menia funkciu T-lymfocytov sa spájali so zvýšeným rizikom rozvoja ťažkých infekcií. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách výskyt infekcie u Raptivou liečených pacientov boli približne 27,3% oproti 24,0% u placebom liečených pacientov. V cieľovej populácii sledovanej v štúdiu IMP24011 bol výskyt infekcie u Raptivou liečených pacientov približne 25,7% oproti 22,3% u placebom liečených pacientov. Tak v kontrolovaných, ako i v nekontrolovaných štúdiách bola celková incidencia hospitalizácie pre infekcie 1,6 na 100 pacientov ročne u Raptivou liečených pacientov v porovnaní s 1,2 na 100 pacientov ročne u placebom liečených pacientov. Najčastejšími ťažkými infekciami boli pneumónia, celulitída, inak nešpecifikované infekcie a sepsa (pozri časť 4.4).

Trieda nežiaducich reakcií

Zhubné a nezhubné novotvary: vyššia miera malignít sa spájala s liečbami ovplyvňujúcimi imunitný systém. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola celková incidencia malignity (z čoho väčšina boli nemelanómové kožné nádory) podobná u pacientov liečených Raptivou i u pacientov liečených placebom. Navyše incidencie špecifických tumorov u pacientov s Raptivou boli v súlade s incidenciami pozorovanými u kontrolnej populácie s psoriázou. Medzi pacientmi s psoriázou, ktorí užívali Raptivu v akýchkoľvek dávkach, bola celková incidencia malignít akéhokoľvek druhu 1,7 na 100 pacientov ročne u pacientov liečených Raptivou s porovnaním s 1,6 na 100 pacientov ročne u pacientov liečených placebom. Skúsenosti s Raptivou nenasvedčovali riziku vzniku malignity vyššiemu, než sa očakáva v celkovej populácii s psoriázou (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

V jednej klinickej štúdií, v ktorej pacienti boli vystavení vyššej dávke efalizumabu (až 10 mg/kg intravenózne), jeden jedinec po intravenóznej dávke 3 mg/kg pociťoval hypertenziu, triašku a horúčku v deň podania dávky v rámci štúdie lieku, čo si vyžiadalo hospitalizáciu. Iný jedinec, ktorý dostal 10 mg/kg intravenózne prekonal závažné vracanie po podaní efalizumabu, čo si tiež vyžiadalo hospitalizáciu. Oba prejavy v úplnosti vymizli bez akýchkoľvek následkov. Dávky až 4 mg/kg/týždenne subkutánne sa podávali 10 týždňov bez akéhokoľvek toxického účinku.

Nie je známe antidotum Raptivy ani iné špecifická liečba po predávkovaní Raptivou okrem vysadenia liečby a pozorovania pacienta. V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa pacient sledoval za dôkladnej lekárskej starostlivosti a ihneď sa začala príslušná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA21

Mechanizmus pôsobenia

Efalizumab je rekombinantná humanizovaná protilátka, ktorá sa viaže špeciálne na CD11a podjednotku LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), proteín na povrchu bunky leukocyty.

Pri tomto mechanizme efalizumab inhibuje väzbu LFA-1 na ICAM-1, ktorý brzdí väzbu T-lymfocytov na iné typy buniek. LFA-1 je prítomný na aktívnych T-lymfocytoch a ICAM-1 je vysoko regulovaný na bunkách endotelu a keratínocytoch v psoriatickom plaku. Zamedzením väzby LFA-1/ICAM môže oslabiť znaky a symptómy psoriázy inhibíciou viacerých štádií v imunologickej kaskáde.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách používajúcich začiatkovú dávku 0,7 mg/kg nasledovanú 11-týždennými dávkami 1,0 mg/kg, efalizumab maximálne zredukoval expresiu CD11 na cirkulujúcich T-lymfocytoch na približne 15-30% východiskových hodnôt pred dávkou a nasýtil CD11 na <5% CD11 väzbových miest v porovnaní s východiskovým postavením. Úplný účinok sa ukázal 24 až 48 hodín po prvej dávke a udržal sa počas týždňových dávok. Po 5 až 8 týždňoch po 12. a poslednej dávke efalizumabu 1,0 mg/kg/týždeň sa hladiny CD11 vrátili na východiskové hodnoty v rozmedzí $\pm 25\%$.

Ďalší farmakodynamický znak zodpovedajúci mechanizmu účinku efalizumabu, bol nárast absolútneho počtu cirkulujúcich leukocytov pozorovaný počas liečby efalizumabom. Nárast absolútneho počtu nastal v rámci 24 hodín po prvej dávke, zotrval zvýšený pri týždennom dávkovaní a po ukončení liečby sa vrátil na východiskové hodnoty. Najväčší nárast nastal v absolútnom počte cirkulujúcich lymfocytov. V klinických štúdiách sa priemerná hodnota lymfocytov u osôb, ktoré dostávali 1,0 mg/kg/týždeň Raptivy v porovnaní s východiskovými hodnotami takmer zdvojnásobila. Nárast sa týkal CD4 T-lymfocytov, CD8 T-lymfocytov, B-lymfocytov a prirodzených zabíjačov buniek (NK), hoci NK bunky a bunky CD4 v porovnaní s ostatnými stúpili o menej. Pri dávke

1,0 mg/kg/týždeň efalizumabu subkutánne sa hladiny lymfocytov 8 týždňov po poslednej dávke vrátili na východiskové hodnoty s odchýlkou 10%.

Klinická účinnosť

Účinnosť Raptivy v porovnaní s inými systémovými liečbami pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou sa nehodnotila v štúdiách priamo porovnávajúcich Raptivu s inými systémovými terapiami. Aktuálne výsledky Raptivy verus placebo u týchto pacientov naznačujú miernu účinnosť Raptivy (v podmienkach PASI 75 miera odpovede) (pozri Tabuľka 2). Na základe údajov vytvorených klinickým vývojom (pozri Tabuľka 1) a obmedzených dlhodobých skúseností sa Raptiva odporúča na použitie u pacientov, ako je definované v časti 4.1.

Zlyhanie predchádzajúcich systémových terapií sa definuje ako nedostatočná odpoveď (PASI < 50 alebo PGA menej ako dobré) alebo zhoršenie ochorenia pacientov podstupujúcich liečbu, ktorí dostávali adekvátne dávky na dostatočne dlhú dĺžku na dosiahnutie odpovede minimálne s každou z 3 hlavných systémových terapií, ktoré sú dostupné.

Bezpečnosť a účinnosť Raptivy u pacientov so strednou až závažnou plakovou psoriázou sa skúmala v piatich randomizovaných, dvojito slepých, placebom kontrolovaných štúdiách s odporúčanou dávkou (n=1742). Neexistujú porovnávacie údaje Raptivy oproti iným systémovým terapiám psoriázy. Najrozsiahlšia štúdia IMP24011 (n=793) zahŕňala pacientov (n=526), ktorí neboli kontrolovaní, kontraindikovaní alebo intolerantní k dvom alebo viacerým systémovým terapiám, ako sa usudzovalo z terapií psoriázy v anamnézách pacientov. Vo všetkých štúdiách bol ako primárny koncový ukazovateľ definovaný podiel pacientov s $\geq 75\%$ zlepšením v Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75 odpoveď) v porovnaní s východiskovými hodnotami týždeň po 12-týždňovej liečbe. Sekundárny koncový ukazovateľ zahŕňal podiel pacientov, ktorí na štandardizovanej stupnici hodnotenia dosiahli u lekára hodnotenie „minimálny“ alebo „neexistujúci“, celkovú závažnosť lézií (OLS), podiel pacientov s $\geq 50\%$ zlepšením v PASI skóre (PASI 50 odpoveď) v porovnaní s východiskovým postavením po 12-týždňovej liečbe, časový priebeh percentuálnych zmien priemernej hodnoty v PASI skóre v porovnaní s východiskovým postavením, zlepšenie indexu dermatologickej kvality života (DLQI), zlepšenie hodnotenia symptómov psoriázy (PSA), celkové hodnotenie zmeny lekárom (PGA), zmenu hrúbky komponentov PASI a zmeny postihnutého povrchu tela.

Vo všetkých piatich štúdiách pacienti randomizovaní v skupine s Raptivou dosiahli štatisticky signifikantne lepšie odpovede v primárnom koncovom ukazovateli než v skupine s placebom. Rovnaké výsledky sa potvrdili u pacientov, ktorí neboli vhodní na iné systematické liečby (štúdia IMP24011) (pozri Tabuľka 1 dole).

Tabuľka 1			
Primárny koncový ukazovateľ: Podiel účastníkov s $\geq 75\%$ zlepšením PASI po 12 týždňoch liečby (PASI 75)			
Populácia pacientov IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/týždeň	Účinok liečby [95% CI]
Všetci pacienti	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Pacienti, ktorí nie sú kontrolovaní, kontraindikovaní alebo intolerantní k dvom alebo k viacerým systémovým liečbám*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a p-hodnoty porovnávajúce efalizumab s placebom s použitím logistickej regresie vrátane východiskových hodnôt PASI skóre, prioritnej liečby psoriázy a geografických regiónov ako náhodných zmien. ^b p<0,001. * Ako sa usudzovalo z terapií psoriázy v anamnézách pacientov			

Vo všetkých piatich štúdiách randomizovaní v skupine s dávkovaním Raptivy dosiahli štatisticky signifikantne lepšie odpovede v primárnom koncovom ukazovateli než v skupine s placebom (PASI 75 odpoveď) (pozri Tabuľku 2 dolu) a vo všetkých sekundárnych koncových ukazovateľoch účinnosti.

Tabuľka 2			
Primárny koncový ukazovateľ: Podiel účastníkov s $\geq 75\%$ zlepšením PASI po 12 týždňoch liečby (PASI 75)			
Štúdia	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/týž.	Účinnosť liečby [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-hodnoty porovnávajúce efalizumab s placebom s použitím logistickej regresie vrátane PASI skóre základnej línie pred liečbou psoriázy a geografickou oblasťou ako náhodnou zmenou.
Iné štúdie: p-hodnoty porovnávajúce skupinu s efalizumabom s placebom s použitím Fisherových exaktných testov v každej štúdií.

^b p<0,001.

* Efalizumab použitý v štúdií je produkt vyrobený genetickou technikou.

Čas do relapsu ($\geq 50\%$ zhoršenie) sa vyhodnocoval v Štúdií ACD2058g u pacientov, ktorí sa klasifikovali ako odpovedajúci ($\geq 75\%$ zlepšenie PASI) po 12 týždňoch liečby. Priemerný čas do relapsu medzi PASI odpovedajúcimi sa pohyboval od 59 do 74 dní nasledujúcich po poslednej dávke Raptivy v začiatkovej fáze liečby.

Tabuľka 3				
Súhrn celkovej expozície pacientov z klinických štúdií				
Celková dĺžka liečby	24	48	96	108
	týždňov	týždňov	týždňov	týždňov
Počet pacientov	1053	221	171	158

Dlhodobé údaje až za 108 týždňov sa získali z nekontrolovanej štúdie u 72% pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou (ACD2243g) (Pozri Tabuľka 3 hore). Asi 72% pacientov (122 z 170) v skupine boli PASI 75 odpovedajúci. Ak sa všetci, ktorí vypadli z udržiavacej skupiny, budú považovať za neodpovedajúcich, miera odpovedajúcich v PASI 75 bola 42% (122 z 290 pacientov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Po subkutánnom podaní efalizumabu sa najvyššia koncentrácia v plazme dosiahla po 1-2 dňoch. Porovnanie s intravenóznymi údajmi naznačuje priemernú biodostupnosť asi 50% pri odporúčanej hladine dávky 1,0 mg/kg/týždeň subkutánne.

Distribúcia:

Ustálený stav sa dosiahol v 4. týždni. Pri hladine dávky 1,0 mg/kg/týždeň (so začiatočnou dávkou 0,7 mg/kg/prvý týždeň) boli priemerné hodnoty efalizumabu v plazme $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. Merania objemu distribúcie v centrálnom kompartmente po jednotlivých intravenózných dávkach boli 110 ml/kg pri dávke 0,03 mg/kg a 58 ml/kg pri dávke 10 mg/kg.

Biotransformácia:

Metabolizmus efalizumabu je vďaka internalizácii nasledovanej intracelulárnou degradáciou dôsledkom buď väzby CD11 na povrch bunky alebo endocytózy. Očakávané produkty degradácie sú malé peptidy a individuálne aminokyseliny, ktoré sa eliminujú glomerulárnou filtráciou enzýmov cytochrómu P450 a do metabolizmu efalizumabu sú zahrnuté aj reakcie konjugácie.

Vylučovanie:

Efalizumab sa odstraňuje nelineárnou saturateľnou elimináciou (dávково závislou). Priemerný klírens v ustálenom stave je 24 ml/kg/deň (rozmedzie 5-76 ml/kg/deň) pri 1 mg/kg/deň subkutánne. Počas eliminácie bol približne 5,5-10,5 dňa pri 1 mg/kg/deň subkutánne. T_{end} pri ustálenom stave je 25 dní (rozmedzie 13-35 dní). Hmotnosť je najvýznamnejšou náhodnou zmenou ovplyvňujúcou klírens efalizumabu.

Nelineárnosť:

Efalizumab vykazuje dávково závislú nelineárnu farmakokinetiku, ktorú možno vysvetliť jeho saturateľným špecifickým viazaním na povrch buniek receptorov CD11. Zdalo sa, že receptor sprostredkovaný klírensom efalizumabu bol saturovaný, keď koncentrácie efalizumabu v plazme boli nad 1 µg/ml.

V analýzach farmakokinetiky populácie sa zistilo, že hmotnosť ovplyvňuje klírens efalizumabu. Náhodné zmeny ako východiskové hodnoty PASI, východiskový počet lymfocytov a vek majú mierny vplyv na klírens; pohlavie a etnický pôvod nemajú vplyv. Farmakokinetika efalizumabu u pediatrických pacientov sa neštudovala. Vplyv poškodenia funkcie pečene alebo obličiek na farmakokinetiku efalizumabu sa neštudoval.

Protilátky proti efalizumabu sa detekovali iba u 6% hodnotených pacientov. U tohto malého počtu pacientov sa nepozorovali žiadne rozdiely ani vo farmakodynamike, ani vo farmakokinetických parametroch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Efalizumab nemá skrížené reakcie s CD11 iných druhov, okrem ľudí a šimpanzov. Preto sú konvenčné údaje neklinickej bezpečnosti s týmto liekom obmedzené a neposkytujú úplné zhodnotenie bezpečnosti. Inhibičné účinky sa pozorovali na humorálnych a T-bunkovo závislých imunitných odpovediach. U mláďat myší liečených analógom protilátky proti efalizumabu sa pozoroval pokles imunity závislej od T-buniek minimálne do 11 týždňa života. Až od 25 týždňa veku nebol tento pokles už významný.

Ináč účinky pozorované v neklinických štúdiách môžu súvisieť s farmakologickými vlastnosťami efalizumabu.

V 6-mesačnej štúdií s p53+/+ myšami divokého typu sa nepozorovali žiadne lymfómy po 6-mesačnej liečbe analógmi protilátok efalizumabu.

Počas organogenézy sa u myší nepozorovali nijaké teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na injekčný roztok:

Polysorbát 20

Histidín

Monohydrát histidíniumchloridu
Sacharóza

Rozpúšťadlo
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalni sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii sa odporúča okamžité použitie (pozri tiež časť 6.4).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po prvom otvorení a rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za dĺžku skladovania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri 2°C až 8°C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Fyzikálno-chemická stabilita rekonštituovaného lieku sa dokázala počas 24 hodín pri 2°C až 8°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok:

Bezfarebná injekčná liekovka sklo typu I s butylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s vyklápacím plastovým viečkom.

Rozpúšťadlo:

Naplnená injekčná striekačka sklo typu I.

Raptiva je dostupná v:

Baleniach s 1 injekčnou liekovkou s práškom, 1 naplnenou injekčnou striekačkou s rozpúšťadlom, 1 ihlou na rekonštitúciu a 1 ihlou na injekciu.

Baleniach so 4 injekčnými liekovkami s práškom, 4 naplnenými injekčnými striekačkami s rozpúšťadlom, 4 ihlami na rekonštitúciu a 4 ihlami na injekciu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu

Raptiva je iba na jednorazové použitie.

Jedna injekčná liekovka Raptivy sa má pred použitím rekonštituovať v rozpúšťadle. Rekonštitúcia injekčnej liekovky na jednorazové použitie s dodanými 1,3 ml vody na injekciu zabezpečí približne 1,5 ml roztoku na dodanie 100 mg v 1 ml Raptivy. Maximálne znovu obnoviteľná dávka je 125 mg na 1,25 ml Raptivy.

Roztok sa nemá rekonštituovať dlhšie než 5 minút. Rekonštituovaný roztok je číry až mierne opalescenný, bezfarebný až bledožltý roztok a nemá sa podávať, ak obsahuje častice alebo nie je číry.

Detailné pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

Všetky nepoužívané lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Industria Farmaceutica Serono SpA
Via L. Einaudi 11, 00012 Guidonia Montecelio (Rím)
Taliansko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, 4.2)

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí informovať Európsku komisiu o plánoch, týkajúcich sa uvedenia lieku do obehu, ktorý bol povolený týmto rozhodnutím.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA S 1 INJEKČNOU LIEKOVKOU A 1 NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Raptiva 100 mg/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Efalizumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje znovu obnoviteľné množstvo 125 mg efalizumabu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Polysorbát 20, histidín, monohydrát histidíniumchloridu a sacharóza.
Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka prášku na injekčný roztok.
1 naplnená injekčná striekačka 1,3 ml rozpúšťadla.
1 ihla na rekonštitúciu.
1 ihla na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite okamžite po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/0/00/000/000

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA SO 4 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI A 4 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Raptiva 100 mg/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Efalizumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje znovu obnoviteľné množstvo 125 mg efalizumabu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Polysorbát 20, histidín, monohydrát histidíniumchloridu a sacharóza.
Rozpúšťadlo: voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

4 injekčné liekovky prášku na injekčný roztok.
4 naplnené injekčné striekačky 1,3 ml rozpúšťadla.
4 ihly na rekonštitúciu.
4 ihly na injekciu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite okamžite po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/0/00/000/000

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

RAPTIVA 100 mg/ml ŠTÍTKO INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Raptiva 100 mg/ml
Prášok na injekčný roztok
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

125 mg obnoviteľné množstvo

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE ROZPÚŠŤADLA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo na použitie s Raptivou
Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1,3 ml v naplnenej injekčnej striekačke

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám a nemali by ste ho dávať nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Raptiva a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Raptivu
3. Ako používať Raptivu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Uchovávanie Raptivy
6. Ďalšie informácie

Raptiva 100 mg/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Efalizumab

- Liečivo je efalizumab, každá injekčná liekovka obsahuje dodateľnú dávku 125 mg efalizumabu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 20, histidín, monohydrát histidíniumchloridu a sacharóza.
- Každá naplnená injekčná striekačka rozpúšťadla obsahuje dostatok vody na injekciu na vytvorenie roztoku na injekciu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

Výrobca:

Industria Farmaceutica Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Rím
Taliansko

1. ČO JE RAPTIVA A NA ČO SA POUŽÍVA

Raptiva je systémový liek na psoriázu vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok. Systémové liečby sú lieky, ktoré sa užívajú perorálne alebo sa podávajú injekčne, a teda pôsobia a účinkujú na celé telo.

Prášok je biela až sivobiela hmota a rozpúšťadlo je bezfarebná tekutina. Liek sa dodáva v baleniach s 1 injekčnou liekovkou s práškom, 1 naplnenou injekčnou striekačkou s rozpúšťadlom, 1 ihlou na prípravu roztoku a 1 ihlou na injekciu a v baleniach so 4 injekčnými liekovkami s práškom, 4 naplnenými injekčnými striekačkami s rozpúšťadlom, 4 ihlami na prípravu roztoku a 4 ihlami na injekciu. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu v každej krajine.

Raptiva je liek obsahujúci efalizumab vyrobený prostriedkami biotechnológie. Vyrába sa genetickým inžinierstvom z buniek cicavcov. Efalizumab je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné špecifické bielkoviny ľudského tela. Efalizumab tlmí zápal psoriatických lézií, čo má za následok zlepšenie postihnutých oblastí kože.

Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou plakovou psoriázou, ktorí zlyhali v odpovedi alebo majú kontraindikácie alebo intoleranciu k iným systémovým liečbam, vrátane cyklosporínu, metotrexátu a PUVA.

Indikačné obmedzenie Raptivy sa zakladá na súčasných údajoch účinnosti a na obmedzených dlhodobých skúsenostiach s Raptivou.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE RAPTIVU

Pred používaním lieku požiadať svojho lekára alebo lekárnika o radu.

Nepoužívajte Raptivu:

- Keď ste precitlivенý (alergický) na efalizumab alebo niektorú z ďalších zložiek Raptivy.
- Keď máte alebo ste mali nejaký nádor.
- Keď máte aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné infekcie. Príznaky, ktoré môžu naznačovať, že máte infekciu, sú horúčka, poranenia, pocit únavy, zubné problémy, silný kašeľ, ktorý trvá dlhšie ako 2 týždne, bolesť v hrudi alebo vykašliavanie krvi alebo hlienu.
- Keď máte iné formy psoriázy (napr. iné závažnejšie formy psoriázy, ako ich diagnostikoval váš lekár).
- Keď vám diagnostikovali, že máte poruchu imunitného systému.

Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, ak máte alebo ste mali niektorý z vyššie uvedených stavov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy:

- Keď pocítite precitlivenosť alebo alergické reakcie, ako je celkové svrbenie tela, žihľavka, sčervenenie kože alebo vyrážka, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšie zdravotnícke zariadenie.
- Ľahšie môžete dostať infekciu. Ak sa vyvinie nová infekcia alebo si nie ste istý, prosím, vyhľadajte svojho lekára. On/ona rozhodne, či bude sledovať vašu liečbu, alebo či je pre vás nevyhnutné ukončiť používanie Raptivy.
- Keď sa u vás vyvinie nádor počas prebiehajúcej liečby. Prosím, vyhľadajte svojho lekára, ktorý rozhodne, či je pre vás nevyhnutné ukončiť používanie Raptivy.
- Keď sa u vás rozvinú nejaké známky a príznaky spojené s poklesom krvných doštičiek, ako je náhle krvácanie z ďasien, podliatiny alebo červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky na pokožke, prosím, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. On/ona rozhodne, či bude sledovať vašu liečbu, alebo či je pre vás nevyhnutné ukončiť používanie Raptivy.
- Niektorí pacienti majú reakcie vrátane bolesti hlavy, horúčky, nevoľnosti a vracania počas dvoch dní po každej z prvých dvoch injekcií. Tieto reakcie sú zväčša mierne až stredne závažné. Ak zaznamenáte, že niektorá z týchto reakcií nevymizne po druhej injekcii, oznámte to svojmu lekárovi.
- Keď náhle ukončíte liečbu, vaša psoriáza sa môže značne zhoršiť. Váš lekár vás môže chcieť sledovať a poskytnúť vám účinnú liečbu.
- Keď pocítite zhoršenie vašej psoriázy alebo rozšírenie artritídy, prosím, informujte svojho lekára. On/ona rozhodne, či treba ukončiť používanie Raptivy alebo pokračovať v liečbe s pozornejším sledovaním.
- Keď máte dostať nejakú injekciu, prosím, overte si to u svojho lekára. Počas liečby Raptivou nesmiete dostať isté typy injekcií. Môže byť nevyhnutné vysadiť liečbu Raptivou 8 týždňov pred vakcináciou.
- Keď máte náhle zmeny hmotnosti, prosím, vyhľadajte svojho lekára. Lekár vypočíta správnu dávku na základe vašej hmotnosti.

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte poškodenú funkciu obličiek alebo pečene.

Gravidita

Nie je známe, či Raptiva môže uškodiť vášmu dieťaťu, keď ste tehotná, alebo či môže ovplyvniť vašu schopnosť otehotnieť. Preto, ak ste tehotná, ihneď sa poraďte so svojim lekárom.

Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste neotehotneli a používali vhodnú antikoncepciu počas používania Raptivy.

Dojčenie

Je možné, že efalizumab sa vylučuje do materského mlieka. Keď dojčíte, váš lekár vám odporučí buď ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Raptivou v čase dojčenia.

Vedenie vozidla a obsluha strojov:

Neočakáva sa, že používanie Raptivy ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a používať stroje.

Používanie iných liekov:

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, aj tie, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnik.

Prosím, poraďte sa so svojim lekárom, ak máte dostať nejakú injekciu (pozri „Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy“).

Pri užívaní Raptivy môžete byť náchylnejší na infekcie (pozri Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy), tento účinok môže byť zvýšený užívaním iných liekov, ktoré sa užívajú na liečbu psoriázy a ktoré tiež zvyšujú vašu náchylnosť na infekcie. Prosím, overte si u svojho lekára, či dostávate aj iné lieky na liečbu psoriázy.

3. AKO POUŽÍVAŤ RAPTIVU

Vždy používajte Raptivu presne podľa pokynov svojho lekára. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Dávkovanie dospelým (18-64 rokov) a starším (≥ 65 rokov)

Zvyčajná dávka je začiatočná jednorazová injekcia 0,7 mg/kg nasledovaná týždennými injekciami 1,0 mg/kg. Váš lekár vám povie, akú dávku si máte podávať. Dĺžka liečby je 12 týždňov. V liečbe možno pokračovať iba s pacientmi, ktorí odpovedali na liečbu, váš lekár sa s vami porozpráva o rozsahu vašej odpovede na liečbu.

Ak máte dojem, že účinok Raptivy je priveľmi slabý alebo sa vaše ochorenie zhoršilo alebo máte ťažkosti v súvislosti s vedľajšími účinkami, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spôsob a cesta podania

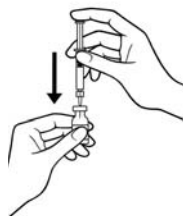
Raptiva sa podáva injekciou pod kožu (subkutánne). Je iba na jednorazové použitie. Injekciu si môžete podať sami alebo vám ju podá iná osoba, napríklad člen rodiny alebo váš lekár. V podávaní injekcii Raptiva máte pokračovať tak dlho, ako vám to určil váš lekár.

Injekčná liekovka je navrhnutá na rekonštitúciu (zmiešanie) rozpúšťadlom.

Keď si podávate Raptivu, prosím, pozorne si prečítajte nasledovné pokyny a potom postupujte krok po kroku:

- Umyte si ruky. Je dôležité, aby vaše ruky a pomôcky, ktoré používate, boli čo najčistejšie.
- Pripravte a položte na čistú plochu všetko, čo potrebujete:
 - jedna injekčná liekovka obsahujúca prášok Raptiva
 - jedna naplnená injekčná striekačka obsahujúca rozpúšťadlo
 - dva tampóny namočené v alkohole
 - jedna ihla na prípravu roztoku a jedna ihla na podkožné podanie a nádoba na odpad
- Z injekčnej liekovky s Raptivou a naplnenej injekčnej striekačky odstráňte ochranné viečka. Vrch injekčnej liekovky poutierajte tampónom namočeným v alkohole. Na naplnenú injekčnú striekačku nasadte ihlu na prípravu roztoku a nechajte injekčnú liekovku s Raptivou kolmo na pevnom povrchu. Ihlou pomaly prepichnete gumenú zátku. Pomaly vstreknite všetko

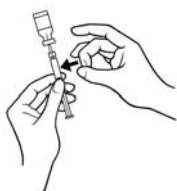
rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s Raptivou. Krúživým pohybom jemne premiešajte injekčnú liekovku bez odstránenia injekčnej striekačky. **Netraste** (Trasenie spôsobí spenenie roztoku Raptivy). Príprava roztoku trvá spravidla menej ako 5 minút.



- Po rozpustení prášku skontrolujte výsledný roztok ohľadom častíc a zafarbenia. Rekonstituovaný roztok má byť číry až svetložltý a bez častíc.
- Do roztoku obsahujúceho Raptivu sa nesmú pridávať iné lieky a Raptiva sa nesmie rozpúšťať inými rozpúšťadlami.
- Obráťte injekčnú liekovku hore dnom a dbajte na to, aby ihla zostala pod hladinou tekutiny. Natiahnite roztok späť do injekčnej striekačky tak, že z injekčnej liekovky vytiahnete viac, než je dávka na podanie. V injekčnej liekovke môže zostať trochu peny alebo bublín.

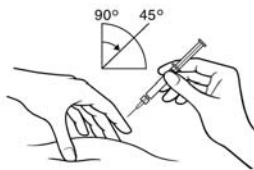


- S ihlou stále vsunutou do injekčnej liekovky skontrolujte, či v injekčnej striekačke nie sú bubliny. Jemne poklopte po injekčnej striekačke, aby sa všetky bubliny nazbierali pri vrchu injekčnej striekačky v blízkosti ihly. Jemne zatlačte na piest, až nastavíte požadovanú dávku. Týmto tiež vytlačíte bubliny von z injekčnej striekačky a do injekčnej liekovky. Ihlu úplne vytiahnite z injekčnej liekovky a vymeňte ihlu nasadenú na injekčnej striekačke za injekčnú ihlu.



- Ihneď si vpichnete roztok: Váš lekár alebo zdravotná sestra vám už poradili, kam si podať injekciu. Medzi miesta, kde si môžete podať injekciu sami patria zadok, stehno, podbrušie alebo nadlaktie. Miesta vpichu sa majú striedať. Zvolené miesto očistite tampónom namočeným v alkohole. Pevne zvráťte kožu k sebe a vpichnete ihlu pod 45° až 90° uhlom pohybom podobným hádzaniu šípok. Vpichnete pod kožu, ako vás inštruovali. Nevpichnete priamo do žily. Piest vytiahujte späť veľmi zľahka. Ak sa do injekčnej striekačky dostane krv, ihla prenikla do krvnej cievy. Nepodávajte si injekciu, ale vytiahnite ihlu a opakujte postup podania. Roztok podávajte jemným tlakom na piest. Podanie trvá taký čas, aký potrebujete na podanie všetkého

roztoku. Ihneď vyťahnite ihlu a krúživým pohybom očistite kožu tampónom napusteným alkoholom.



- Odstráňte všetky použité pomôcky: Po podaní injekcie ihneď odstráňte všetky ihly a prázdne sklenené nádoby do odpadových nádob. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Ak ste použili viac Raptivy ako ste mali:

Ak ste si podali viac Raptivy, než vám povedal váš lekár, prosím, vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika. Odporúča sa, aby vás sledovali ohľadom známk a príznakov nežiaducich účinkov a aby vám ihneď mohli poskytnúť vhodnú symptomatickú liečbu.

Ak ste zabudli použiť Raptivu:

Neužívajte dvojité dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Prosím, vyhľadajte svojho lekára, ak ste zabudli užiť 2 alebo viacero dávok Raptivy.

Účinky po ukončení liečby Raptivou:

Keď vysadíte liečbu Raptivou náhle bez náhradnej liečby, vaša psoriáza sa môže značne zhoršiť. (Pozri „Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy“)

V prípade opakovanej liečby Raptivou je potrebné, aby ste postupovali podľa pokynov lekára.

Opakovaná liečba sa môže spájať s nízkou alebo neadekvátnou odpoveďou na Raptivu než v skorších obdobiach liečby. V liečbe sa má pokračovať iba keď sa pozoruje adekvátna odpoveď. Váš lekár vám poradí, čo máte robiť, keď spozoruje nedostatočnú odpoveď na liečbu alebo zhoršenie ochorenia.

(Pozri tiež Buďte zvlášť opatrný pri používaní Raptivy)

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Raptiva môže mať vedľajšie účinky.

Vedľajšie účinky v tejto časti sú uvedené v určenej frekvencii, s akou sa vyskytujú. S týmto cieľom sa použila nasledovná klasifikácia:

- Veľmi časté: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 z 10 pacientov;
- Časté: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 až 10 zo 100 pacientov;
- Menej časté: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 až 10 z 1000 pacientov;
- Zriedkavé: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u 1 až 10 z 10 000 pacientov;
- Veľmi zriedkavé: Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 pacientov;

Raptiva môže spôsobiť mierne až stredne závažné príznaky podobné chrípke vrátane bolesti hlavy, triašky, nevoľnosti, svalovej bolesti a príležitostnej horúčky v rámci 48 hodín po injekcii Raptivy.

Tieto príznaky sú veľmi časté a najčastejšie sa vyskytujú po prvých dvoch dávkach a klesajú s pokračujúcim používaním. Pokiaľ niektoré z týchto príznakov sú závažné alebo pretrvávajú, musíte vyhľadať svojho lekára. V klinických štúdiách viditeľné vedľajšie účinky v mieste podania injekcie a bolesť v mieste podania injekcie boli menej časté.

Oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšie zdravotnícke zariadenie a prerušte používanie Raptivy, keď:

- Zaznamenáte ťažké reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie, ako je anafylaktický šok. Príznaky alergickej reakcie sú časté a spravidla zahŕňajú celkové svrbenie tela, žihľavku, sčervenenie kože alebo vyrážku. Anafylaktický šok je ťažšia alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať závrat, vracanie, nízky krvný tlak a ťažkosti s dýchaním. V klinických štúdiách s Raptivou sa nepozorovali žiadne prípady anafylaxie. Potrebná je rýchla zdravotnícka starostlivosť, keďže ťažké alergické reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce.
- Zaznamenáte príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek, ako je náhle krvácanie z ďasien, podliatina alebo červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky na pokožke. Tieto príznaky sú menej časté.
- Diagnostikovali vám nádor.

Oznámte svojmu lekárovi a poradte sa s ním o vašom zdravotnom stave, keď zaznamenáte niečo z nasledovného:

- Bolesť chrbta, bolesť kĺbov, vracanie, slabosť alebo vyrážka. Tieto časté vedľajšie účinky nie sú zrejme spojené s Raptivou, pozorovali sa však pri jej používaní. Váš lekár vás možno bude chcieť dôkladnejšie vyšetriť a požiada vás o krvné testy.
- Horúčka alebo ak si myslíte, že máte infekciu. Raptiva pôsobí na imunitný systém, čo môže prípadne zvýšiť vaše riziko infekčných ochorení alebo môže znovu obnoviť staré infekcie. Infekcie sú veľmi časté.
- Návrat alebo vzplanutie alebo silné zhoršenie psoriázy, zapálené psoriatické plaky, niekedy s opuchom rúk alebo nôh alebo zápalom kĺbom najmä po vysadení Raptivy. Tieto vedľajšie účinky sú časté.

Niektoré laboratórne testy môžu byť zmenené: počet bielych krviniek (vrátane leukocytov a lymfocytov) a taktiež môžu mierne vzrásť hodnoty alkalickéj fosfatázy a ALT. Tieto zmeny, ktoré možno spájať s používaním Raptivy, možno zvyčajne odhaliť iba krvnými testami.

Ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte o nich svojho lekára alebo lekárnika.

5. UCHOVÁVANIE RAPTIVY

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítkoch a papierovej skladačke.

Nepoužívajte Raptivu, keď spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice.

Na uchovanie sterility sa Raptiva musí použiť okamžite po prvom otvorení a príprave roztoku.

6. ΔΑΛΣΗΕ ΙΝΦΟΡΜΑΚΙΕ

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Serono Benelux BV
Heizel Esplanade Heysel - b11
B - 1020 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel./Tél.: +32 2 481 75 80

Luxembourg/Luxemburg

Serono Benelux BV
Esplanade Heysel - b11
B - 1020 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél./Tel.: +32 2 48175 80

Česká republika

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Vídeň
Rakousko
Tel: + 43 1 6047690

Magyarország

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Bécs
Ausztria
Tel: + 43 1 6047690

Danmark

Serono Nordic
Århusgade 88, 7
DK-2100 København Ø
Tlf: +45-35 25 35 50

Malta

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

Deutschland

Serono GmbH
Freisinger Straße 5
D-85716 Unterschleißheim
Tel: +49-89-321 56 0

Nederland

Serono Benelux BV
Alexanderstraat 3-5
NL-2514 JL Den Haag
Tel: +31-70-30 25 700

Eesti

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Viin
Austria
Tel: + 43 1 6047690

Norge

Serono Nordic
Luhrtoppen 2
N-1470 Lørenskog
Tlf: +47-67-90 35 90

Ελλάδα

Serono Hellas A.E.
Κονίτσης 3-5
GR-151 25 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-809 91 00

Österreich

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel: + 43 1 6047690

España

Serono España S.A.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Tel: +34-91-745 44 00

Polska

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wiedeň
Austria
Tel: + 43 1 6047690

France

Serono France S.A.
738, rue Yves Kermen
F-92658 Boulogne Cedex
Tél: +33-1-47 61 13 13

Ireland

Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW 14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-208-818-7200

Ísland

Gróco ehf.
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: +354-568-8533

Italia

Industria Farmaceutica 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

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Vīne
Austrija
Tel: + 43 1 6047690

Lietuva

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Viena
Austrija
Tel: + 43 1 6047690

Portugal

Serono Portugal Lda
Rua Tierno Galvan, n° 16B, Piso 16
Escritório 1 – Amoreiras, Torre 3
P-1070-274 Lisboa
Tel: +351-21-388 49 50

Slovenija

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Dunaj
Avstrija
Tel: + 43 1 6047690

Slovenská republika

Serono Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Viedeň
Rakúsko
Tel: + 43 1 6047690

Suomi/Finland

Serono Nordic
Rajatorpantie 41B
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tel: +358-9-85 20 20 20

Sverige

Serono Nordic AB
Box 1803
S-171 21 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Serono Ltd.
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW 14 8NX - UK
Tel: +44-208-818-7200

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená