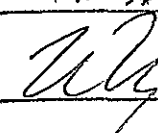
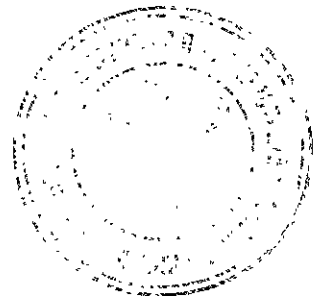


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 42034/12.12.05	
Др. МЕТ/20.11.05 СМЕТМ-В	

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



~~Дозировката и схемата на приложение в тази възрастова група трябва да е както тази при възрастни (виж също т. 4.4.)~~

Пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания

Няма проведени такива проучвания при пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания.

Raptiva трябва да се прилага с внимание при тази група пациенти.

Метод на приложение:

Raptiva е предназначен за подкожно инжектиране. Местата на инжектиране трябва да се сменят.

За инструкции виж точка 6.6.

След подходящо обучение за техниките на разтваряне и инжектиране, пациентите могат сами да си поставят инжекциите с Raptiva, в случай че техният лекар прецени, че това е уместно.

4.3 . Противопоказания

Свръхчувствителност към efalizumab или към някое от помощните вещества.

Пациенти с анамнестични данни за злокачествени заболявания

Пациенти с активна форма на туберкулоза или други тежки инфекции.

Пациенти със специфични форми на псориазис като ^{psoriasis guttata} капков, еритродермичен или пустулозен псориазис като единствена форма или преобладаваща форма на псориазис.

Пациенти с имунодефицитни състояния.

4.4 . Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Ефекти върху имунната система

А) Инфекции

Raptiva може да повлияе защитата на организма срещу инфекции. Влиянието на лечението с Raptiva върху развитието и протичането на остри и/или хронични инфекции не е напълно изяснено. Пациенти, които по време на лечението с Raptiva получат някаква инфекция, трябва да се проследяват и в зависимост от тежестта на инфекцията, лечението с Raptiva трябва да се преустанови. При пациенти с анамнестични данни за клинично значима рецидивираща инфекция, Raptiva трябва да се прилага с внимание.

Б) Ваксинации

Няма налични данни за ефекта от ваксинирането или за вторичното пренасяне на инфекция от живи ваксини при пациенти, получаващи Raptiva. По време на лечението с Raptiva, пациентите не би трябвало да получават ацелуларни, живи или живи-атенюирани ваксини. Преди ваксинация, лечението с Raptiva трябва да се прекъсне за 8 седмици и след това да бъде възобновено 2 седмици след ваксинацията.

В) Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни заболявания

Не е известно дали Raptiva може да увеличи риска от злокачествени и лимфопролиферативни заболявания. Raptiva би трябвало да се прекрати ако по време на лечението с Raptiva, пациентът развие злокачествено заболяване (виж точки 4.3 и 4.8).

Raptiva не е бил проучван в комбинация с имunosупресиращи системни антипсориазисни лекарствени продукти. Поради това не се препоръчва използването на комбинирано лечение с тези продукти (виж точка 4.5).



Тромбоцитопения:

По време на лечението с Rapitva може да се наблюдава тромбоцитопения и тя да е свързана с клинични признаци като екхимоза, спонтанни подкожни кръвоизливи или кървене от лигавици и кожа. Ако се появят тези признаци, efuzimab трябва да се спре незабавно, да се извърши преброяване на тромбоцитите и незабавно да се назначи подходящо симптоматично лечение (виж точка 4.8.)

Препоръчва се преброяване на тромбоцитите в началото на лечението и след това периодично, по време на лечението. Препоръчва се тези лабораторни тестове да са по-чести при започване на лечението (т.е. всеки месец) като честотата им може да намалява с продължаване на лечението (т.е. на всеки 3 месеца).

Свръхчувствителност и алергични реакции

Така както всеки рекомбинантен продукт, Rapitva е потенциално имуногенен. Ако в течение на лечението се стигне до свръхчувствителност или някакви алергични реакции, Rapitva трябва да се спре незабавно и да се започне подходяща терапия (виж т. 4.3. и т. 4.8.).

Артрити:

По време на лечение с Rapitva са наблюдавани случаи на артрити. В такива случаи се препоръчва прекратяване на лечението с Rapitva.

Псориазис:

По време на лечение с Rapitva са наблюдавани случаи на обостряне на псориазис, включително пустулозния, еритродермалния и гутатния подвидове (виж т.4.8). В тези случаи се препоръчва спиране на лечението с Rapitva.

Рязкото спиране на лечението може да предизвика рецидив или обостряне на плаковия псориазис, включително на еритродермалния и на пустулозния псориазис.

Преустановяване на лечението:

Пациентите, които спират приложението на Rapitva изискват непосредствено наблюдение. В случай на рецидив или обостряне на заболяването, лекуващия лекар трябва да назначи възможно най-подходящото лечение за псориазис, така както е необходимо.

В случай че се налага повторно лечение с Rapitva, трябва да се следва ръководството, както е посочено в "Дозировка и начин на приложение". Повторното лечение може да е свързано с по-малко или недостатъчно повлияване от Rapitva, отколкото в по-ранните периоди на лечение.

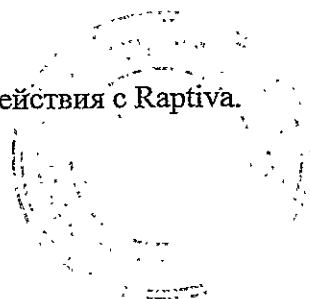
Специални групи от пациенти:

Няма разлика в профилите на безопасност и ефикасност при пациенти в напреднала възраст (>65 години) и при по-млади пациенти. Тъй като по принцип случаите на инфекции са по-чести при популацията в напреднала възраст, трябва да се проявява внимание при лечението на тази възрастова група.

Rapitva не е бил проучен при пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания и поради това, при тези пациенти трябва да се използва с внимание. Виж т. 4.8. относно ефектите върху чернодробната функция.

4.5 . Лекарствени и други взаимодействия

Няма официално проведени изследвания за лекарствени взаимодействия с Rapitva.



~~Няма налични данни за ефекта от ваксинациите или за вторично предаване на инфекции от живи ваксини при пациенти, лекувани с Rapitva. На пациентите не би трябвало да се прилагат безклетъчни, живи или живи-атеноирирани ваксини, през периода на лечение с Rapitva (виж т. 4.4).~~

Познавайки механизма на действие на efalizumab, ефектите му върху имунната система могат да се потенцират от системни имunosупресивни медикаменти, често използвани за лечение на псориазис (виж т.4.4.).

Rapitva е бил използван в комбинация с локални кортикостероиди за външно приложение без никакви нежелани ефекти както и без забележими значими благоприятни ефекти от комбинираната терапия спрямо монотерапията.

4.6 . Бременност и кърмене

Бременност:

Като цяло е известно, че имуноглобулините преминават през плацентарната бариера. Има само инцидентен клиничен опит с efalizumab при бременни жени. Проучвания върху животни показват увреждане на имунната функция на потомството (виж т.5.3.)

Бременните жени не трябва да се лекуват с Rapitva.

Жените в репродуктивна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция.

Кърмене:

Отделянето на efalizumab в човешкото мляко не е било проучено, но се очаква имуноглобулините да се екскретират в човешкото мляко. Още повече, че антителен аналог на efalizumab се е екскретирал в млякото на мишки. Жените не трябва да кърмят по време на лечение с Rapitva.

4.7 . Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

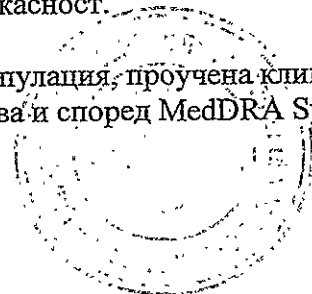
Няма проведени проучвания за ефектите на медикамента върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 . Нежелани лекарствени реакции

Най-честите симптоматични нежелани реакции, наблюдавани по време на лечението с Rapitva са били леки до умерено тежки дозо-зависими грипоподобни симптоми, включително главоболие, повишена температура, студени тръпки, гадене и миалгия. В големи плацебо-контролирани клинични проучвания, тези реакции са се наблюдавали при 41% от лекуваните с Rapitva пациенти и при 24% от лекуваните с плацебо по време на 12 –седмичен лечебен период. След започване на терапията, тези реакции като цяло са били по-редки и са се наблюдавали със същата честота както тези в плацебо групата при седмичните инжекции от третата седмица нататък.

Антитела към efalizumab са установени само при 6% от пациентите. При този малък брой пациенти не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката , фармакодинамиката, клинично значими нежелани реакции или клинична ефикасност.

Странични ефекти (предпочитани термини) в общата популация, проучена клинично с Rapitva, са изброени по долу по честота на тяхната проява и според MedDRA System Organ Class.



Клас органи или системи	Много чести (>1/10)	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1 000, <1/100)	Редки (>1/10 000, <1/1000)	Много редки (<1/10 000)
Заболявания на кръвта и лимфатичната система	Левкоцитоза и лимфоцитоза		Тромбоцитопения		
Заболявания на кожата и на подкожната тъкан		Псориазис	Уртикария		
Заболявания на Костно-мускулната система и съединителната тъкан		Артралгия Псориатрични артрити (обостряния/взрив)			
Общи заболявания и състояние на мястото на приложение	Грипоподобни симптоми, включително повишена температура, главоболие, студени тръпки, гадене и миалгия	Реакции на свръхчувствителност, болки в гърба, астения	Реакции на мястото на инжектиране		
Проучвания		Повишаване нивата на алкалната фосфатаза Повишаване на ALT			

Профилът на безопасност в таргетната популация, както е дефиниран в раздел 4.1, е подобен на профила на безопасност в общата третирана популация по време на клиничното проучване на Raptiva, както е представено по-горе.

Анализът на дългосрочната употреба в кохортно проучване от 158 пациента с псориазис в средно тежка до тежка степен, прилагащи Raptiva 1mg/kg/седмица в продължение на 108 седмици не показва никакви значими разлики в честотата на нежеланите реакции в сравнение с 12 седмичното приложение на Raptiva. В таргетната популация все още няма данни за безопасността за период по-голям от 12 седмици.

Допълнителна информация

Левкоцитоза и лимфоцитоза: в големи плацебо-контролирани клинични проучвания, между 40 и 50% от пациентите са развили и поддържали асимптоматична лимфоцитоза по време на лечението с Raptiva. Всички стойности са били между 2,5 и 3,5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). Броят лимфоцити се е върнал до базовото ниво, след спиране на лечението. Наблюдавало се е леко покачване в абсолютния брой на неутрофилите и еозинофилите, но в по-малък процент от пациенти.

Тромбоцитопения: В комбинирана база данни за безопасност от 3291 пациенти, лекувани с Raptiva, е имало 9 случая (0,3%) на тромбоцитопения с данни за по-малко от 52 000 клетки за μg . Четирима от тези пациенти са имали клинични симптоми на тромбоцитопения. На база на наличните данни за броя тромбоцити, началото на намаляване броя на тромбоцитите е било между 8 и 12 седмица след първата доза от Raptiva при 5 от пациентите, но се е наблюдавало по-късно и при другите пациенти. При

~~друг пациент намаляване в броя на тромбоцитите се е наблюдавало 3 седмици след прекъсване на лечението. Най-ниските стойности в броя на тромбоцитите са били наблюдавани между 12 и 72 седмици след първата доза Raptiva (виж т. 4.4.).~~

Псориазис: През първите 12 седмици на плацебо-контролираните проучвания, честотата на псориазис като нежелана реакция е била 3,2% в популацията от пациенти, лекувани с Raptiva и 1,4% - в популацията с плацебо. От всички 3291 пациенти в комбинираната база данни за безопасност, при 39 пациенти са били наблюдавани пустулозен или еритродермален псориазис (1,2%). Седемнадесет от тези случая са наблюдавани след спиране на лечението с Raptiva, а 22 – по време на лечението. При случаите, наблюдавани по време на лечението, повечето от тях (16/22) са наблюдавани при пациенти, които не са се повлияли от Raptiva. Случаите, след прекъсване на лечението са били наблюдавани както при пациенти, които са се повлияли от терапията, така и при неповлияли се от Raptiva.

Псориатични артрити: През първите 12 седмици от плацебо-контролираните проучвания, псориатични артрити или обостряния или огнища на псориатични артрити са били наблюдавани при 1,8% от лекуваните с Raptiva и с плацебо пациенти. При тези проучвания, появата на артрити от друг тип или свързани с артрит нежелани реакции в групата с Raptiva са били подобни на тези в плацебо-групата.

Грипоподобни симптоми: В големи плацебо-контролирани клинични проучвания приблизително 20% повече от пациентите с плацебо са съобщавали за грипоподобни симптоми, включително главоболие, студени тръпки, повишена температура, гадене и миалгия. Процентът на пациентите, съобщаващи за грипоподобни симптоми е бил по-голям при първата инжекция и е намалял с повече от 50% при втората инжекция. Тези симптоми по-нататък намаляват до процент, сравним с този при групата, лекувана с плацебо. Главоболието е най-честият от грипоподобните симптоми. Нито една от тези реакции не е била сериозна и по-малко от 5% са били преценени като тежки. Като цяло по-малко от 1% от пациентите са прекъснали терапията поради остри грипоподобни симптоми.

Свръхчувствителност и алергични реакции: В големи плацебо-контролирани клинични проучвания, процентът на пациентите, които са имали нежелана реакция, насочваща към свръхчувствителност, включително уртикария, обрив или алергична реакция е бил малко по-висок в групата с Raptiva (8%), отколкото в групата с плацебо (7%). Няма съобщения за случаи на анафилактия при приложение на Raptiva. (виж т. 4.4.)

Повишени стойности на алкална фосфатаза: В големи плацебо-контролирани клинични проучвания, приблизително 4,5% от пациентите са имали значимо повишаване в стойностите на алкалната фосфатаза по време на лечението с Raptiva, в сравнение с 1% от пациентите в плацебо групата. Всички стойности са били 1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, и са се върнали на нормалните си стойности след преустановяване на терапията.

Повишени стойности на ALT: около 5% от пациентите са имали повишени стойности на ALT по време на лечението с Raptiva в сравнение с 3,5% - в плацебо групата. Всички случаи са били асимптоматични, като стойности над 2,5% над горната граница на нормата не са били по-чести в групата с Raptiva, отколкото в плацебо групата. При спиране на терапията, всички стойности са се върнали в границите на нормата.

Инфекции: други терапии, които променят функцията на Т-лимфоцитите са били свързани с повишен риск от развитие на тежки инфекции. В плацебо-контролирани клинични проучвания, честотата на инфекции в групата, лекувана с Rapitva е била приблизително 27,3%, срещу 24,0% в плацебо групата. В таргетната популация на проучване IMP24011, честотата на инфекциите в групата, третирана с Rapitva е била приблизително 25,7% срещу 22,3% в плацебо-групата. При контролирани и неконтролирани клинични проучвания, общият брой на хоспитализациите поради инфекции е бил 1,6 за 100 пациенто-години за групата от пациенти, лекувани с Rapitva, спрямо 1,2 за 100 пациенто-години за групата от пациенти третирана с плацебо. Най-честите тежки инфекции са били пневмония, целулит, неспецифични инфекции и сепсис. (виж т. 4.4)

Клас Нежелани реакции

Доброкачествени и злокачествени неоплазми: По-високата честота на злокачествените заболявания се свързва с прилагането на лечение, повлияващо имунната система. В плацебо-контролирани клинични изпитвания, общият брой на злокачествените заболявания (болшинството от които са били кожен рак, различен от меланом) при пациенти, лекувани с Rapitva е бил сходен на този при групата от пациенти, лекувани с плацебо. Като допълнение, случаите на специфични тумори при групата с Rapitva са както тези, наблюдавани при контролна популация с псориазис. Между пациентите с псориазис, получавали Rapitva в различни дозировки, общият брой на поява на различни видове злокачествени заболявания е бил 1,7 за 100 пациенто-години при пациенти лекувани с Rapitva, спрямо 1,6 на 100 пациенто-години за пациентите, получавали плацебо. Опитът при лечение с Rapitva не е показал съществуването на риск от развитие на злокачествено заболяване, който да превишава очаквания риск при популацията с псориазис. (виж т. 4.4.)

Нежелани лекарствени реакции установени при пост-маркетинговото наблюдение:

Честотата на посочената нежелана лекарствена реакция, установена при пост-маркетингово наблюдение, не е уточненена:

Инфекция и зарази: Асептичен менингит.

4.9 . Предозиране

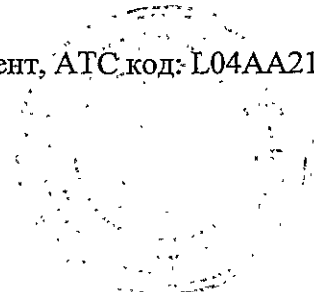
В клинично проучване, където участниците са получавали по-високи дози от efalizumab (до 10mg/kg венозно), при едно лице се е наблюдавала хипертония, втрисане и повишена температура в деня на проучваната лекарствена дозировка, което е наложило хоспитализация. Друго лице, което е получавало 10 mg/kg венозно, след приложението на efalizumab е било с тежко повръщане, което също е наложило хоспитализация. И при двата случая пациентите са се възстановили напълно, без последици. Дозировки до 4mg/kg/седмично подкожно са били прилагани в продължение на 10 седмици без никакви токсични ефекти.

Няма известен антидот срещу Rapitva или някакво специфично лечение в случай на предозиране с Rapitva, освен прекратяване на лечението и наблюдение на пациента. В случай на предозиране, се препоръчва пациентът да остане под медицинско наблюдение и незабавно да му се назначи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен имunosупресивен агент, АТС код: L04AA21



Механизъм на действие

Efalizumab е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва специфично към CD11a субединицата на LFA-1 (свързан с лимфоцитната функция антиген 1), левкоцитарен повърхностен протеин.

Чрез този механизъм efalizumab инхибира свързването на LFA-1 към ICAM-1, което препятства адхезията на Т-лимфоцитите към други клетъчни типове. LFA-1 присъства върху активираните Т лимфоцити, а ICAM-1 се регулира възходящо на повърхността на ендотелните клетки и кератиноцитите в псориазисните плаки. Чрез предотвратяване на свързването на ICAM-1 / LFA-1, efalizumab може да облекчи признаците и симптомите на псориазис чрез инхибиране на няколко стъпала в имунологичната каскада.

Фармакодинамични ефекти

При проучвания с използване на първоначална доза от 0,7 mg/kg последвана от 11 ежеседмични дози от 1,0 mg/kg, efalizumab максимално е редуцирал експресията на CD11a върху циркулиращите Т лимфоцити до приблизително 15-30% от стойностите на базовото ниво преди дозировката и е наситил CD11a до по-малко от 5% от базовото ниво на наличните места за свързване на CD11a. Пълният ефект е бил наблюдаван 24-48 часа от първата доза и се е задържал в периода между седмичните дозировки. В периода 5-8 седмици след 12-та окончателна доза от efalizumab, приложен в концентрация 1,0 mg/kg /седмично, CD11a стойностите са се върнали в рамките на $\pm 25\%$ от стойностите на базовото ниво.

Друг фармакодинамичен маркер, в съгласие с механизма на действие на efalizumab е увеличаването в абсолютния брой на циркулиращите лейкоцити, наблюдавано по време на лечението с efalizumab. Увеличаване в абсолютния брой се е наблюдавало ясно в рамките на 24 часа от първоначалната доза, броят се задържал повишен при седмичните дози и се е връщал към базовото ниво след спиране на лечението. Най-голямо увеличение се е наблюдавало в абсолютния брой на циркулиращите лимфоцити. При клинични проучвания, средните стойности в броя на лимфоцитите приблизително са дублирали стойностите на базовото ниво при лица, получаващи Raptiva в дози от 1 mg/kg/седмица. Увеличението включва CD4 Т – лимфоцитите, CD8 Т-лимфоцитите, В-лимфоцитите и натуралните килъри (NK). При доза от 1 mg/kg/седмица efalizumab, приложен подкожно, стойностите на лимфоцитите са се връщали към нормата след 8 седмичен период от последната доза в рамките на 10% от базовите стойности.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Raptiva в сравнение с други системни терапии при пациенти с псориазис в средно тежка и тежка форма не са били оценявани в проучвания, сравняващи пряко Raptiva с други системни терапии. Настоящите резултати от Raptiva срещу плацебо при тези пациенти показват малка ефикасност на Raptiva (с оглед на PASI 75 честота в повлияването) (виж табл. 2) На основата на събраните данни от клиничното развитие (виж табл.1) и ограниченият дългосрочен опит, Raptiva се препоръчва за приложение при пациенти както е определено в т. 4.1.

Неуспех при предишните системни терапии се определя като недостатъчно повлияване (PASI < 50 и PGA и по-малко от добър), или влошаване на заболяването при пациентите по време на лечението и които са получили достатъчна дозировка за достатъчно дълъг период, за да се оцени повлияването с поне една от 3-те налични системни терапии.

Безопасността и ефикасността на Raptiva при псориазис в средно тежка и тежка форма на плаков псориазис е била представена в 5 рандомизирани, двойно слепи, плацебо-

контролирани клинични изпитвания с препоръчаната дозировка (n=1742). Няма сравнителни данни на Raptiva спрямо други системни терапии за псориазис. Най-голямото проучване IMP24011 (n=793) е включвало пациенти (n=526), които не са се повлияли, не са имали противопоказания за, или не са имали непоносимост към две или повече системни терапии, което се е преценявало от историите на заболяването на пациентите за лечението на псориазис. Във всички проучвания първичната цел е била да се определи дялът от пациенти, които са имали > 75% подобрене в областта с псориазис и Severity index score (Точков показател на тежестта) (PASI 75 повлияване) в сравнение с базовата линия, при оценка, извършена една седмица след 12 седмичен курс на лечение. Вторичните крайни цели са включвали да се определи дялът на пациенти, които са били класирани като Минимални или Чисти от лекаря при глобалната статистическа оценка, общата тежест на лезиите (OLS – overall Lesion Severity), дялът от пациенти с <50% подобрене в PASI сбора (PASI 50 повлияване) по отношение на базовата линия след 12 седмично лечение, осреднения PASI процент в подобренията спрямо базовата линия по време на лечението, подобрене в Дерматологичния Индекс на Качеството на Живот (Dermatology Life Quality Index = DLQI), Оценка на Симптомите на Псориазис (PSA= Pssoriasis Symptom Assessment), Обща Преценка на Лекаря (PGA = Physician's Global Assessment) за промяната, промяна в компонентата PASI дебелина и промяна в повлияната повърхност на тялото.

При всичките 5 проучвания, пациентите рандомизирани в групата с Raptiva са имали статистически значимо по-добри клинични отговори, отколкото групата с плацебо по отношение на първата цел. Същите резултати са били потвърдени при пациенти 5.2. Фармакокинетични свойства, които не са били подходящи за други системни терапии (проучване IMP24011) (виж табл. 1 по-долу).

Табл. 1			
Първична цел: дял от пациенти с $\geq 75\%$ подобрене в PASI след 12 седмици на лечение (PASI 75)			
Популация от пациенти IMP24011	Плацебо	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/седм.	Лечебен ефект (95% CI)
Всички пациенти	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% (22%, 32%)
Пациенти които не са се повлияли, които са с противопоказания или с непоносимост към две или повече системни терапии*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% (21%, 32%)

^a p-стойности сравняват efalizumab с плацебо, като се използва логистична регресия, включваща базовата линия, сборът PASI, предишно лечение на псориазис и географския район като съпътстващи променливи.

^b p<0,001

* Както е преценено от анамнестичните данни на пациенти, за лечението на псориазис.

Във 5-те проучвания, пациентите рандомизирани към групата, получаваща Raptiva, статистически значимо са се повлияли по-добре, отколкото пациентите в плацебо-групата в постигане на първичната цел (PASI 75 клинично повлияване) (виж по-долу табл.2) и в постигане на всички цели за вторична ефикасност.

Табл. 2 Първична цел: Дял от пациенти с $\geq 75\%$ подобрене в PASI след 12 седмици на лечение (PASI 75)			
Клинично изпитване	Плацебо	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/седм	Лечебен ефект (95% CI)
ACD2390g*	4% (n=187)	27% (n=396) ^b	22% (16%, 29%)
ACD2058g*	2% (n=170)	39% (n=162) ^b	37% (28%, 46%)

Табл. 2 Първична цел: Дял от пациенти с $\geq 75\%$ подобрене в PASI след 12 седмици на лечение (PASI 75)			
Клинично изпитване	Плацебо	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/седм	Лечебен ефект (95% CI)
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%)

^aIMP24011: p-стойности сравняващи efalizumab с плацебо, използвайки логистична регресия, включваща PASI сборът на базовото ниво, предишно лечение на псориазис и географския район като съпътстващи променливи.
Други проучвания: p-стойности, които сравняват групата с efalizumab с плацебо, използвайки точния тест на Fisher при всяко изпитване.
^b p<0.001
* Efalizumab, който се използва е продукт на генната технология.

Времето до поява на рецидив ($\geq 50\%$ загуба на ефекта на подобрене) е преценено в проучване ACD2058g при пациенти които са били класифицирани като повлияли се ($\geq 75\%$ подобрене в PASI) след 12 седмичен период на лечение. Средното време за поява на рецидив между PASI повлиялите се варира от 59 до 74 дни след приложението на последната доза Rapitva в първоначалния лечебен период.

Табл.3 Резюме на общия брой пациенти подложени на лечение в клинични изпитвания				
Продължителност на завършеното лечение	24 седмици	48 седмици	96 седмици	108 седмици
Брой пациенти	1053	221	171	158

~~Данни за дългосрочен период до 108 седмици са получени от едно неконтролирано~~
проучване при 158 пациенти с умерено тежка до тежка форма на псориазис (ACD2243g)
(виж табл. 3 по-долу). Около 72% от пациентите (122 от 170) в кохортата са били PASI 75
повлияли се. Когато всички отпаднали от поддържащата кохорта са били разглеждани
като неповлияли се, PASI 75 честотата на повлияване е била 42% (122 от 290 пациенти).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на efalizumab пик в плазмените концентрации се достига след 1-2 дни. Сравнението с данните при венозно приложение сочи средна бионаличност около 50% при препоръчаната доза от 1 mg/kg/седмично, приложена подкожно.

Разпределение

Стабилно състояние се достига на 4-та седмица. При дози от 1mg/kg/седмично (с първоначална доза от 0,7 mg/kg през първата седмица), средните стойности на efalizumab в плазмата са били $11,1 \pm 7,9$ mcg/ml. След единични венозни дози измерванията на обема на разпределение в централните части са били 110 ml/kg при доза от 0,03 ml/kg и 58 ml/kg при доза от 10 mg/kg.

Биотрансформация

Метаболизмът на efalizumab е чрез усвояване от организма, последвано от вътреклетъчно разграждане, което е следствие или на свързване към повърхностно-клетъчния CD11a или на ендоцитоза. Очакваните продукти от разграждането са малки пептиди и отделни аминокиселини, които се елиминират посредством гломерулна филтрация. Ензимите на цитохром P450 както и реакциите на конюгация нямат отношение към метаболизма на efalizumab.

Елиминиране:

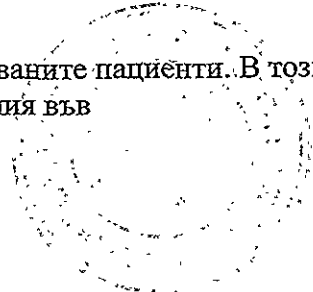
Efalizumab се отстранява чрез нелинеарна насищаща елиминация (дозо-зависимо). Средната стойност на клирънса на стабилното състояние е 24 mg/kg/ден (от 5 до 76 mg/kg/ден) при доза от 1 mg/kg/дневно седмично, приложена подкожно. Полуживотът на елиминиране е бил около 5,5 – 10,5 дни при дози от 1 mg/kg/дневно седмично, приложени подкожно. T_{end} при стабилно състояние е 25 дни (13-33 дни). Теглото е най-значителната съпътстваща променлива, повлияваща клирънса на efalizumab.

Нелинеарност:

Efalizumab показва дозо-зависима нелинеарна фармакокинетика, което може да се обясни с насищащите специфични свързвания към рецепторите CD11a на клетъчната повърхност. Оказало се е, че рецептор-медириания клирънс на efalizumab е бил наситен при плазмени концентрации на efalizumab над 1 µg/ml.

По време на фармакокинетичните анализи на популацията се е оказало че клирънса на efalizumab се повлиява от теглото. Съпътстващи променливи като PASI от базовото ниво, броя лимфоцити от базовото ниво и възрастта са имали малък ефект върху клирънса; родът и етническият произход не са имали ефект. Фармакокинетиката на efalizumab при деца - пациенти не е била проучена. Влиянието на бъбречните и чернодробните заболявания върху фармакокинетиката не е било проучено.

Антитела към efalizumab са били открити само при 6% от изследваните пациенти. В този малък процент пациенти не са били наблюдавани никакви различия във фармакодинамичните и фармакокинетичните параметри.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Efalizumab не проявява кръстосана реактивност към CD11a на другите видове, различаващи се от хора и шимпанзета. Поради това конвенционалните неклинични данни за безопасност са съвсем ограничени и не позволяват да се направи обширна оценка за безопасността на продукта. Инхибиращи ефекти са се наблюдавали върху хуморалния и Т-клетъчно обусловения имунни отговори. При популации от мишки, третирани с антителин аналог на efalizumab, намаляване в Т-клетъчно зависимия имунитет е било наблюдавано до възраст поне от 11 седмици. Едва от 25 седмична възраст това намаляване не е имало сигнификантно значение.

Иначе ефектите, наблюдавани при неклинични проучвания могат да се отнесат към фармакологията на efalizumab.

Няма наблюдавани лимфоми след 6-месечно лечение с антителин аналог на efalizumab при 6-месечно проучване с p53 +/- див тип мишки.

Не са били наблюдавани тератогенни ефекти по време на органогенезата при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Полисорбат 20	2,5 mg
Хистидин	3,55 mg
Хистидин хидрохлорид монохидрат	5,70 mg
Захароза	102.7 mg

Разтворител:

Вода за инжекции	1,3 ml
------------------	--------

6.2. Несъвместимости

При отсъствието на данни за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Съхранявайте в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

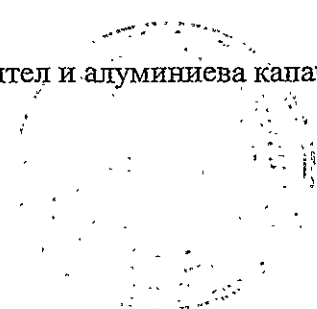
От микробиологична гледна точка, продуктът би трябвало да се използва незабавно след първото отваряне и разтваряне. В случай че не се използва веднага, времето и условията за съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при температура 2 °C – 8 °C, освен ако разтварянето не се е извършило при валидирани и контролирани асептични условия. Физико-химичната стабилност на разтворения продукт е 24 часа при температура 2 °C – 8 °C.

6.5. Данни за опаковката

Прах:

Флакон от безцветно стъкло (тип I) с бутилов гумен ограничител и алуминиева капачка, запечатваща повдигаща се (flip off) пластмасова капачка.

Разтворител:



~~Съклена (стъкло тип I) предварително напълнена спринцовка~~

6.6. Препоръки при употреба

Rapitva е само за единична употреба.

Един флакон с Rapitva трябва да се разтвори с разтворител преди употреба.

Rapitva се предлага в:

Опаковки с 1 флакон с прах, 1 предварително напълнена с разтворител спринцовка, 1 игла за разваряне и 1 игла за инжектиране.

Опаковки с 4 флакона с прах, 4 предварително напълнени с разтворител спринцовки, 4 игли за разваряне и 4 игли за инжектиране.

Не всички размери опаковки могат да се предлагат на пазара.

Разтворът трябва да се приготви за не повече от 5 минути. Ресуспендираният разтвор е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледо жълт и не трябва да се използва, ако съдържа частици или ако не е бистър.

Подробни инструкции за употреба са предоставени в листовката за пациента.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал би трябвало да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Serono Europe Ltd.

56 Marsh Wall

London E14 9TP

United Kingdom

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР: 20040564

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ: 08.12.2004

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември, 2005 г.

