

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raptiva 100 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene una quantità recuperabile di efalizumab pari a 125 mg.
Dalla ricostituzione con il solvente si ottiene una soluzione contenente 100 mg/ml di efalizumab.

Efalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante prodotto da cellule Ovariche di Hamster Cinese (CHO) con tecniche di ingegneria genetica. Efalizumab è un'immunoglobulina IgG1 kappa contenente sequenze della regione costante umana e sequenze della regione complementare murina determinante la catena leggera e pesante.

Eccipienti: polisorbato 20 2,5 mg, istidina 3,55 mg, istidina cloridrato monoidrato 5,70 mg, saccarosio 102,7 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere si presenta come un agglomerato di colore da bianco a biancastro.
Il solvente è un liquido limpido incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è 5,9 – 6,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa, che non rispondono o per i quali vi è una controindicazione o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche che includono ciclosporina, metotressato e PUVA (vedere paragrafo 5.1 – Efficacia Clinica).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Raptiva deve essere iniziato da un medico specialista in dermatologia.

Somministrare inizialmente una dose singola di 0,7 mg/kg di peso corporeo seguita successivamente da iniezioni settimanali di 1,0 mg/kg di peso corporeo (la massima dose singola non deve superare i 200 mg totali). Il volume da iniettare deve essere calcolato come segue:

Dose	Volume da iniettare per 10 kg di peso corporeo
Dose singola iniziale: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Dosi successive: 1 mg/kg	0,1 ml

La durata della terapia è 12 settimane. La terapia può proseguire soltanto nei pazienti che hanno risposto al trattamento (PGA *buono* o *migliorato*).

Per una guida all'interruzione del trattamento, vedere paragrafo 4.4.

Bambini e adolescenti (< 18 anni)

L'uso di Raptiva non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Uso negli anziani (≥ 65 anni)

Nei pazienti anziani il dosaggio e lo schema di somministrazione devono essere gli stessi dei pazienti adulti (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica. Raptiva deve essere usato con cautela in questo tipo di pazienti.

Modo di somministrazione

Raptiva va somministrato per via sottocutanea. I siti d'iniezione devono variare seguendo uno schema di rotazione.

Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 6.6.

Dopo aver ricevuto un adeguato addestramento alla ricostituzione e alla tecnica d'iniezione, i pazienti possono auto-iniettarsi Raptiva qualora il medico lo ritenga appropriato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a efalizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti con anamnesi positiva per tumori maligni.

Pazienti con tubercolosi attiva ed altre infezioni gravi.

Pazienti che presentano quali uniche o predominanti forme specifiche di psoriasi quella guttata, eritrodermica o pustolosa.

Pazienti con immunodeficienze.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul sistema immunitario

a) Infezioni

Raptiva è un immunosoppressore selettivo che altera la funzione dei linfociti T e può influenzare le difese dell'ospite contro le infezioni. Ha la potenzialità di aumentare il rischio o la gravità di infezioni, ad esempio polmonite tubercolare, e riattivare infezioni croniche latenti.

I pazienti che sviluppano un'infezione durante il trattamento con Raptiva devono essere monitorati e, in rapporto alla gravità dell'infezione, devono interrompere la somministrazione di Raptiva. Raptiva deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di infezioni ricorrenti clinicamente significative.

b) Vaccinazioni

Sono disponibili dati limitati sugli effetti della vaccinazione. Neo-vaccinazioni somministrate durante il trattamento con Raptiva possono indurre livelli di anticorpi più bassi di quelli osservati nei soggetti non trattati, ma il significato clinico di ciò non è noto. Durante la terapia con Raptiva, ai pazienti non devono essere somministrati, vaccini da batteri o virus vivi e vivi attenuati. Il trattamento con Raptiva deve essere sospeso 8 settimane prima della vaccinazione, e può essere ripreso 2 settimane dopo la stessa (vedere paragrafo 4.5).

c) Tumori maligni e alterazioni linfoproliferative

Non è ancora noto se Raptiva possa aumentare o meno il rischio di alterazioni linfoproliferative o altri tumori maligni in pazienti affetti da psoriasi. La somministrazione di Raptiva deve essere interrotta nel caso in cui il paziente sviluppi un tumore maligno nel corso del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Raptiva non è stato studiato in combinazione con medicinali antipsoriasici sistemici immunosoppressivi. Pertanto, non sono raccomandate terapie combinate con questi prodotti (vedere paragrafo 4.5).

Anemia emolitica immuno-mediata

Nella sorveglianza post-marketing, sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica grave durante il trattamento con Raptiva. In queste circostanze Raptiva deve essere interrotto.

Trombocitopenia

Durante il trattamento con Raptiva può verificarsi trombocitopenia che può essere associata a segni clinici quali ecchimosi, ematoma spontaneo o sanguinamento del tessuto mucocutaneo. Se si manifestano tali eventi, si deve interrompere tempestivamente la somministrazione di efalizumab, si deve eseguire una conta piastrinica e si deve istituire immediatamente un appropriato trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di eseguire la conta delle piastrine, sia all'inizio della terapia che periodicamente, durante il trattamento con Raptiva. Si raccomanda di effettuare tali valutazioni più frequentemente all'inizio della terapia (ad es. mensilmente), per poi diminuirne la frequenza nel corso della terapia (ad es. ogni 3 mesi).

Poliradiculoneuropatia infiammatoria

Casi di poliradiculoneuropatia infiammatoria sono stati osservati durante la sorveglianza post-marketing in pazienti che hanno assunto Raptiva (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sono guariti dopo l'interruzione di Raptiva. Pertanto il trattamento con Raptiva deve essere interrotto in caso di diagnosi di poliradiculoneuropatia infiammatoria.

Ipersensibilità e reazioni allergiche

Come tutti i prodotti ricombinanti, Raptiva è potenzialmente immunogenico. Di conseguenza, in caso di insorgenza di fenomeni di ipersensibilità grave o reazioni allergiche, il trattamento con Raptiva deve essere interrotto immediatamente ed iniziata una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Artrite

Casi di artrite sono stati osservati durante il trattamento o dopo l'interruzione di Raptiva. Si raccomanda di interrompere Raptiva se casi di artrite si osservano durante il trattamento.

Psoriasi

Durante il trattamento con Raptiva, sono stati riscontrati casi di esacerbazione della psoriasi, inclusi i sottotipi pustolosa, eritrodermica e guttata (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, si raccomanda di interrompere il trattamento con Raptiva.

L'interruzione improvvisa del trattamento può causare la ricorrenza o l'esacerbazione della psoriasi a placche, nonché delle forme di psoriasi eritrodermica e pustolosa.

Interruzione

I pazienti che interrompono il trattamento con Raptiva devono essere tenuti sotto stretta osservazione. Nel caso di ricorrenza o esacerbazione della patologia, il medico curante deve istituire il trattamento della psoriasi più appropriato, in base alle necessità.

Nel caso sia indicata la ripresa del trattamento con Raptiva devono essere seguite le stesse istruzioni fornite in "Posologia e Modo di somministrazione". La ripresa del trattamento può essere associata ad una risposta inferiore o inadeguata a Raptiva rispetto ai periodi di trattamento precedenti. La terapia può essere continuata soltanto nei pazienti che rispondono adeguatamente al trattamento.

Speciali popolazioni di pazienti

Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia tra pazienti anziani (≥ 65 anni) e pazienti più giovani. Poiché si osserva una più elevata incidenza di infezioni nella popolazione di pazienti anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti in questa fascia di età.

Raptiva non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica e deve pertanto essere usato con cautela in tali pazienti. Vedere paragrafo 4.8 per gli effetti sulla funzionalità epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali sulle interazioni tra Raptiva e altri farmaci.

Sono disponibili dati limitati sugli effetti della vaccinazione in pazienti che ricevono Raptiva. In uno studio di 66 pazienti con psoriasi a placche moderata, è stata valutata la risposta immune durante e dopo il trattamento con Raptiva. In seguito alla vaccinazione di richiamo con il tossoide tetanico (antigene di richiamo), la capacità di aumentare la risposta immune al tossoide tetanico è stata mantenuta in quei pazienti sottoposti al trattamento con Raptiva. Dopo 35 giorni di trattamento con Raptiva, la proporzione di soggetti trattati con efalizumab con test cutaneo di reazione alla *Candida* positivo era significativamente ridotta rispetto al gruppo trattato con placebo. La risposta anticorpale ad un neo-antigene sperimentale (\emptyset X174) è stata ridotta durante la terapia con Raptiva, ma iniziava a normalizzarsi 6 settimane dopo l'interruzione della terapia con Raptiva e senza dimostrazione di induzione di tolleranza. Un vaccino pneumococcico somministrato 6 settimane dopo l'interruzione con Raptiva dava risultati normali. Neo-vaccinazioni somministrate durante il trattamento con Raptiva possono indurre livelli di anticorpi più bassi che nei soggetti non trattati, ma il significato clinico di ciò non è conosciuto. Ai pazienti non devono essere somministrati vaccini, da batteri o virus vivi e vivi attenuati durante il trattamento con Raptiva (vedere paragrafo 4.4.)

Sulla base del meccanismo d'azione di efalizumab, i suoi effetti sul sistema immunitario possono essere potenziati da farmaci immunosoppressivi sistemici comunemente utilizzati per il trattamento della psoriasi (vedere paragrafo 4.4).

Raptiva è stato utilizzato in associazione con corticosteroidi topici in pazienti affetti da psoriasi senza mostrare né effetti sfavorevoli né alcun significativo effetto benefico della terapia combinata rispetto alla monoterapia con efalizumab.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

In generale, è noto che le immunoglobuline attraversano la barriera placentare. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di efalizumab in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali indicano una compromissione della funzione immunitaria della prole (vedere paragrafo 5.3). Le donne in gravidanza non devono essere trattate con Raptiva.

Le donne in età fertile devono adottare appropriate misure contraccettive durante il trattamento.

Allattamento

Non è stata studiata l'escrezione di efalizumab nel latte materno, ci si aspetta tuttavia che le immunoglobuline siano escrete nel latte materno. Inoltre, è stata dimostrata l'escrezione di un anticorpo analogo a efalizumab nel latte di topi. Le donne non devono allattare durante il trattamento con Raptiva.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base al meccanismo d'azione farmacologico di efalizumab, non ci si aspetta che l'uso di Raptiva possa influire sulla capacità del paziente di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reactions* - ADR) sintomatiche, più frequentemente osservate durante la terapia con Raptiva, sono state sintomi simil-influenzali acuti, di severità da lieve a moderata e dose-correlati, quali mal di testa, febbre, brividi, nausea e mialgia. In ampi studi clinici

controllati con placebo, queste reazioni sono state osservate in circa il 41% dei pazienti trattati con Raptiva e nel 24% dei pazienti trattati con placebo, nell'arco di 12 settimane di trattamento. Dopo l'inizio della terapia, queste reazioni sono state generalmente meno frequenti e si sono verificate in percentuali analoghe a quelle osservate nel gruppo del placebo dalla terza iniezione settimanale in poi. Anticorpi contro efalizumab sono stati rilevati soltanto nel 6% dei pazienti. In questo esiguo numero di pazienti non sono state riscontrate differenze in termini di farmacocinetica, farmacodinamica, eventi avversi clinicamente significativi o efficacia clinica.

Gli eventi avversi (Preferred Terms) nella popolazione globale clinicamente studiata con Raptiva sono di seguito elencati in ordine di frequenza di insorgenza e secondo la base dati MedDRA di classificazione organo-sistemica. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione organo-sistemica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non noto	Molto comune (≥1/10)
Infezioni ed infestazioni						Meningite asettica* Infezioni gravi*	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucocitosi e linfocitosi		Trombocitopenia			Anemia emolitica immuno mediata*	Leucocitosi e linfocitosi
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità					
Patologie del sistema nervoso						Poliradiculoneuropatia infiammatoria*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Polmonite interstiziale*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Psoriasi	Orticaria			Eritema multiforme*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Artrite/Artrite psoriasica (esacerbazione/eritema)					

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi simil-influenzali incluso febbre, mal di testa, brividi, nausea e mialgia	Dolore alla schiena, astenia	Reazioni nel sito dell'iniezione				Sintomi simil-influenzali incluso febbre, mal di testa, brividi, nausea e mialgia
Esami diagnostici		Aumento della fosfatasi alcalina Aumento dell'ALT					

*Eventi identificati durante la sorveglianza post-marketing.

Il profilo di sicurezza nella popolazione target, come definita nel paragrafo 4.1, è simile al profilo di sicurezza nella popolazione complessivamente trattata durante lo sviluppo clinico di Raptiva come sopra descritto.

L'analisi condotta sull'uso a lungo termine di Raptiva, su di una coorte di 158 pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa, trattati con 1mg/kg/settimana per 108 settimane, non ha mostrato differenze significative nella frequenza di eventi avversi rispetto alle 12 settimane di esposizione a Raptiva. Nella popolazione oggetto dell'indicazione non sono disponibili dati di sicurezza oltre le 12 settimane.

Informazioni aggiuntive

Leucocitosi e linfocitosi: nell'ambito di ampi studi clinici controllati con placebo, una percentuale compresa tra il 40 e il 50% dei pazienti ha sviluppato una linfocitosi asintomatica prolungata, durante la terapia con Raptiva. Tutti i valori erano compresi tra le 2,5 e le 3,5 volte il limite superiore dei valori normali ULN (Upper Limit of Normal). La conta dei linfociti è ritornata al valore basale dopo l'interruzione della terapia. In una percentuale molto piccola di pazienti è stato osservato un lieve aumento della conta assoluta dei neutrofili e della conta degli eosinofili.

Trombocitopenia: nel database combinato di sicurezza relativo a 3291 pazienti trattati con Raptiva, sono stati rilevati nove episodi (0,3%) di trombocitopenia che hanno riportato meno di 52.000 cellule per μ l. Quattro di questi pazienti hanno manifestato segni clinici di trombocitopenia. In base ai valori disponibili di conta piastrinica, la diminuzione delle piastrine si era manifestata in 5 pazienti tra l'8^a e la 12^a settimana dopo la prima dose di Raptiva, manifestandosi più tardi negli altri pazienti. In un paziente la trombocitopenia si è manifestata 3 settimane dopo l'interruzione del trattamento. I nadir della conta piastrinica si osservavano tra la 12^a e la 72^a settimana dopo la somministrazione della prima dose di Raptiva (vedere paragrafo 4.4).

Psoriasi: Nelle prime 12 settimane di trattamento negli studi controllati con placebo, il tasso di eventi avversi di psoriasi è stato del 3,2% nei pazienti trattati con Raptiva e dell'1,4% nei pazienti trattati con placebo. Fra i 3291 pazienti presenti nel database combinato di sicurezza, 39 hanno presentato una psoriasi eritrodermica o pustolosa (1,2%). Diciassette di questi eventi si sono verificati dopo la sospensione del Raptiva, mentre 22 sono comparsi in corso di trattamento. La maggior parte degli eventi che si sono osservati durante il trattamento (16/22) si è manifestata nei pazienti che non rispondevano al Raptiva. I casi avvenuti successivamente all'interruzione del trattamento sono stati riscontrati sia nei pazienti che rispondevano che in quelli non rispondenti alla terapia con Raptiva.

Artrite /Artrite psoriasica: nelle prime 12 settimane di trattamento negli studi controllati con placebo, sono state osservate, nell'1,8% di pazienti trattati con Raptiva e di quelli trattati con placebo, artrite ed

esacerbazione o riacutizzazione dell'artrite. In questi studi, l'incidenza di altri tipi di eventi avversi artrite-correlati erano simili tra i gruppi del Raptiva e del placebo.

Sintomi simil-influenzali: in ampi studi clinici controllati con placebo, circa il 20% dei pazienti in più rispetto al gruppo placebo ha riportato sintomi simil-influenzali incluso mal di testa, brividi, febbre, nausea e mialgia. La percentuale di pazienti che hanno riportato sintomi simil-influenzali è stata maggiore dopo la prima iniezione e si è ridotta di oltre il 50% con la seconda. Tali sintomi si sono successivamente ridotti a una percentuale simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Il mal di testa è stato il sintomo simil-influenzale più frequente. Nessuno di tali eventi è stato considerato come grave e meno del 5% come severo. In generale, meno dell'1% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di sintomi simil-influenzali.

Ipersensibilità e disordini allergici: in ampi studi clinici controllati con placebo, la percentuale dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi riconducibili a ipersensibilità, quali orticaria, rash e reazioni allergiche, è stata lievemente superiore nel gruppo Raptiva (8%) rispetto a quello del placebo (7%) (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della fosfatasi alcalina: in ampi studi clinici controllati con placebo, circa il 4,5% dei pazienti ha sviluppato durante la terapia con Raptiva un aumento prolungato della fosfatasi alcalina rispetto all'1% riscontrato nei pazienti trattati con placebo. Tutti i valori erano compresi tra 1,5 e 3 volte il limite superiore dei valori normali (ULN) e sono tornati ai livelli basali dopo l'interruzione della terapia.

Aumento dell'ALT: durante la terapia con Raptiva, circa il 5,7% dei pazienti ha sviluppato un aumento dei livelli di ALT rispetto al 3,5% dei soggetti trattati con placebo. Tutti gli eventi sono stati asintomatici e i valori superiori a 2,5 volte l'ULN non erano più frequenti nel gruppo del Raptiva rispetto a quello del placebo. Tutti i valori sono tornati ai livelli basali con l'interruzione della terapia.

Infezioni: altre terapie che alterano la funzione dei linfociti T sono state associate a un aumento del rischio di sviluppare infezioni gravi. In studi clinici controllati con placebo, la percentuale di infezioni riscontrata nei pazienti trattati con Raptiva è stata di circa il 27,3% rispetto al 24% di quelli trattati con placebo. Nella popolazione oggetto dell'indicazione arruolata nello studio IMP24011, il tasso di infezioni riscontrato nei pazienti trattati con Raptiva è stato di circa il 25,7% rispetto al 22,3% dei pazienti trattati con placebo. Sia negli studi controllati che non controllati, il tasso di incidenza complessivo di ospedalizzazione per infezioni è stato di 1,6 per 100 anni-paziente per i soggetti trattati con Raptiva e di 1,2 per 100 anni-paziente per quelli trattati con placebo. Le infezioni gravi più frequenti sono state polmonite, cellulite, infezioni non altrimenti specificate e sepsi (vedere paragrafo 4.4)

Reazioni avverse per classe

Neoplasie benigne e maligne: un più elevato tasso di tumori maligni è stato associato a terapie che influiscono sul sistema immunitario. In studi clinici controllati con placebo, il tasso di incidenza complessivo di tumore maligno (la maggior parte dei quali rappresentata da tumori cutanei diversi dal melanoma) sono state simili nei pazienti trattati con Raptiva e in quelli trattati con placebo. Inoltre, l'incidenza di tumori specifici nei pazienti in trattamento con Raptiva si è dimostrata in linea con quella osservata nelle popolazioni psoriasiche di controllo.

Fra i pazienti affetti da psoriasi trattati con Raptiva a qualsiasi dose, il tasso di incidenza complessivo di qualsiasi tipo di tumore maligno è stato dell'1,7 per 100 anni-paziente nei soggetti trattati con Raptiva rispetto all'1,6 per 100 anni-paziente in quelli trattati con placebo. L'esperienza con Raptiva non ha mostrato un'evidenza di rischio di sviluppo di tumori maligni superiore a quella attesa nella popolazione affetta da psoriasi (vedere paragrafo 4.4).

Poliradiculoneuropatia infiammatoria: sono stati osservati casi isolati durante la sorveglianza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico in cui i soggetti sono stati esposti a dosi più elevate di efalizumab (fino a 10 mg/kg per via endovenosa), un soggetto trattato con 3 mg/kg per via endovenosa ha manifestato ipertensione, brividi e febbre nel giorno di somministrazione del farmaco, tali da richiedere il ricovero ospedaliero. Un altro soggetto, a seguito del trattamento con una dose di 10 mg/kg di efalizumab per via endovenosa, ha accusato vomito grave tale da richiedere anch'esso il ricovero ospedaliero. Entrambi gli eventi si sono completamente risolti senza conseguenze. La somministrazione di dosi fino a 4 mg/kg/settimana, per via sottocutanea per un periodo di 10 settimane, non ha provocato effetti tossici.

In caso di sovradosaggio di Raptiva, non sono noti antidoti o trattamenti specifici se non la sospensione del trattamento e l'osservazione del paziente. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare sotto stretto controllo medico il paziente ed iniziare immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, codice ATC: L04AA21

Meccanismo d'azione

Efalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega specificatamente alla subunità CD11a dell'LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1), una proteina di adesione della superficie delle cellule leucocitarie.

Attraverso tale meccanismo, efalizumab inibisce il legame tra LFA-1 e ICAM-1 interferendo con l'adesione dei linfociti T ad altri tipi di cellule. LFA-1 è presente sui linfociti T attivati e ICAM-1 è sovra-espresso nelle cellule endoteliali e nei cheratinociti delle placche psoriasiche. Impedendo il legame LFA-1/ICAM, l'efalizumab può alleviare i segni e i sintomi della psoriasi mediante l'inibizione di diverse fasi della cascata immunologica.

Effetti farmacodinamici

Negli studi in cui è stata utilizzata una dose iniziale di 0,7 mg/kg, seguita da 11 dosi settimanali di 1,0 mg/kg, efalizumab ha ridotto in misura massima l'espressione di CD11a sui linfociti T circolanti a circa il 15-30% dei valori basali precedenti la somministrazione, e ha saturato CD11a fino a un valore <5% dei siti di legame di CD11a disponibili al basale. Il massimo effetto è stato osservato tra le 24 e le 48 ore dopo la prima dose e si è mantenuto tale tra una somministrazione settimanale e l'altra. I livelli di CD11a sono rientrati in un range di $\pm 25\%$ dei valori di base, nelle 5-8 settimane successive alla somministrazione della 12^a ed ultima dose di 1,0 mg/kg/settimana di efalizumab.

Un altro marker farmacodinamico legato al meccanismo d'azione di efalizumab, è stato l'incremento delle conte assolute dei leucociti circolanti osservato durante il trattamento con il farmaco. Gli incrementi delle conte assolute si sono manifestati entro 24 ore dalla somministrazione della prima dose, si sono mantenuti elevati con le somministrazioni settimanali, ritornando al basale dopo la sospensione del trattamento. Il massimo incremento si è verificato nella conta assoluta dei linfociti circolanti. Negli studi clinici, le conte leucocitarie medie dei soggetti che hanno ricevuto 1,0 mg/kg/settimana di Raptiva sono approssimativamente raddoppiate rispetto al basale. L'incremento ha compreso linfociti T CD4, linfociti T CD8, linfociti B e cellule natural killer (NK), sebbene le cellule NK e le cellule CD4 abbiano mostrato un aumento più contenuto rispetto ad altri tipi di cellule. Alla dose di 1,0 mg/kg/settimana di efalizumab, somministrato per via sottocutanea, i livelli dei linfociti sono tornati entro il 10% del basale nelle 8 settimane successive all'ultimo trattamento.

Efficacia clinica

L'efficacia di Raptiva verso altre terapie sistemiche in pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa non è stata valutata in studi di confronto diretto. I risultati attualmente disponibili su Raptiva verso placebo indicano in questi pazienti una modesta efficacia di Raptiva (in termini di risposta PASI 75) (vedere Tabella 2). Sulla base dei dati generati nel corso dello sviluppo clinico (vedere Tabella 1) e una limitata esperienza a lungo termine, l'uso di Raptiva è raccomandato nei pazienti definiti al paragrafo 4.1.

Si definisce mancata risposta a precedenti terapie sistemiche una risposta insufficiente (PASI < 50 oppure PGA inferiore a *buono*) oppure un peggioramento della patologia durante il trattamento nei pazienti nei quali sia stata utilizzata una dose adeguata per un periodo sufficiente di tempo da permettere la valutazione della risposta almeno a ciascuna delle 3 maggiori terapie sistemiche disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Raptiva in pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa, sono state dimostrate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati alla dose raccomandata (n=1742). Non vi sono dati comparativi sul Raptiva verso altre terapie sistemiche per la psoriasi. Lo studio più ampio IMP24011 (n=793) ha incluso pazienti (n=526) i quali non erano controllati da – oppure che presentavano controindicazioni a – oppure erano intolleranti a – due o più terapie sistemiche, valutati in base all'anamnesi dei pazienti relativa ai precedenti trattamenti per la psoriasi. In tutti gli studi, l'obiettivo primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con un miglioramento $\geq 75\%$ del punteggio PASI - *Psoriasis Area and Severity Index* (una risposta PASI 75) rispetto al basale, misurato la settimana successiva ad un ciclo di trattamento di 12 settimane. Gli obiettivi secondari comprendevano: la percentuale di soggetti che avevano raggiunto un punteggio di "lesioni minime" o "scomparsa delle lesioni" su una valutazione globale statica da parte del medico, l'*Overall Lesion Severity* (OLS), la proporzione di pazienti con un miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio PASI (una risposta PASI 50) rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento, il tempo impiegato per raggiungere il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale, il miglioramento mostrato nel *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), nel *Psoriasis Symptom Assessment* (PSA), nella valutazione globale del *Physician's Global Assessment* (PGA), la variazione della componente "spessore" del PASI e la modifica dell'area della superficie corporea interessata.

In tutti e cinque gli studi, i pazienti randomizzati al gruppo trattato con Raptiva hanno conseguito nell'obiettivo primario, delle risposte migliori statisticamente significative rispetto al placebo. Gli stessi risultati sono stati confermati in pazienti non idonei ad altre terapie sistemiche (studio IMP24011) (vedere Tabella 1 sottostante).

Tabella 1			
Obiettivo primario: Percentuale di soggetti con miglioramento $\geq 75\%$ nell'indice PASI dopo 12 settimane di trattamento (PASI 75)			
		Efalizumab ^a	
Popolazione di pazienti IMP24011	Placebo	1,0 mg/kg/settimana	Effetto del trattamento [95% CI]
Tutti i pazienti	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%; 32%]
Pazienti non controllati da o che presentano controindicazioni o sono intolleranti a due o più terapie sistemiche*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%; 32%]
^a	i valori p hanno posto a confronto efalizumab e il placebo utilizzando una regressione logistica che includeva come covariate: il punteggio PASI basale, il precedente trattamento per la psoriasi e la regione geografica di provenienza.		
^b	p<0,001.		
*	valutati in base all'anamnesi dei pazienti relativa ai trattamenti per la psoriasi.		

In tutti e cinque gli studi, i pazienti randomizzati al gruppo trattato con Raptiva hanno raggiunto sia nell'obiettivo primario (risposta PASI 75) che in tutti gli obiettivi secondari di efficacia (vedere Tabella 2 sottostante), delle risposte migliori statisticamente significative rispetto al placebo.

Tabella 2			
Obiettivo primario: Percentuale di soggetti con miglioramento $\geq 75\%$ dell'indice PASI dopo 12 settimane di trattamento (PASI 75)			
Studio	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg/sett	Effetto del trattamento [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: i valori p hanno confrontato efalizumab con placebo utilizzando la regressione logistica che ha incluso come covariate il valore basale del PASI, il trattamento precedente per la psoriasi e la regione geografica. Altri studi: i valori p hanno confrontato ciascun gruppo trattato con efalizumab con il placebo utilizzando il test esatto di Fisher all'interno di ciascun studio. ^b p<0,001. * efalizumab utilizzato in questo studio è prodotto da Genentech			

Il tempo di ricaduta ($\geq 50\%$ perdita del miglioramento) è stato valutato nello studio ACD2058g per i pazienti che sono stati classificati come rispondenti alla terapia (*responder* - miglioramento $\geq 75\%$ del PASI) dopo 12 settimane di trattamento. Il valore della mediana del tempo di ricaduta tra i pazienti PASI *responder* era compreso tra 59 e 74 giorni dopo l'ultima somministrazione di Raptiva, nel periodo iniziale di trattamento.

Tabella 3				
Riassunto dell'esposizione totale dei pazienti nel corso degli studi clinici				
Durata completa del trattamento	24 settimane	48 settimane	96 settimane	108 settimane
Numero di pazienti	1053	221	171	158

Dati a lungo termine fino a 108 settimane sono stati ottenuti in uno studio non controllato su 158 pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa (ACD2243g) (vedi Tabella 3 sopra riportata). Circa il 72% dei pazienti (122 su 170) nella coorte era costituito da pazienti PASI 75 *responder*. Quando tutti i pazienti del gruppo in terapia di mantenimento che hanno abbandonato lo studio come *non responder*, la percentuale di pazienti PASI 75 *responder*, è stata del 42% (122 su 290 pazienti).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

A seguito della somministrazione sottocutanea di efalizumab, i picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti dopo 1-2 giorni. Un confronto con i dati relativi alla somministrazione per via

endovenosa ha indicato una biodisponibilità media di circa il 50% alla dose raccomandata di 1,0 mg/kg/settimana per via sottocutanea.

Distribuzione:

Lo stato stazionario è stato raggiunto alla 4^a settimana. Alla dose di 1 mg/kg/settimana (con una dose iniziale di 0,7 mg/kg la prima settimana), i valori plasmatici medi di efalizumab sono stati di $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. I valori del volume di distribuzione del comparto centrale, dopo singola somministrazione endovenosa, sono state di 110 ml/kg alla dose di 0,03 mg/kg e di 58 ml/kg alla dose di 10 mg/kg.

Biotrasformazione:

Il metabolismo di efalizumab avviene attraverso un processo di internalizzazione, seguito da degradazione intracellulare come conseguenza del legame con CD11a sulla superficie della cellula, o per endocitosi. I prodotti di degradazione attesi sono piccoli peptidi e singoli aminoacidi che vengono eliminati mediante filtrazione glomerulare. Gli enzimi del citocromo P450 così come le reazioni di coniugazione, non sono coinvolte nel metabolismo di efalizumab.

Eliminazione:

Efalizumab viene eliminato mediante un processo saturabile non lineare (dose dipendente). La clearance media allo stato stazionario è di 24 ml/kg/giorno (range compreso tra 5 e 76 ml/kg/giorno) alla dose di 1 mg/kg/ settimana per via sottocutanea.

L'emivita di eliminazione alla dose di 1 mg/kg/ settimana somministrato per via sottocutanea, è stata di circa 5,5-10,5 giorni. Il T_{end} allo stato stazionario è di 25 giorni (range di 13-35 giorni). Il peso corporeo rappresenta la covariata più significativa che influisce sulla clearance dell'efalizumab.

Non-linearità:

Efalizumab mostra caratteristiche di farmacocinetica non lineari dose-dipendenti che possono essere spiegate attraverso il suo legame specifico saturabile ai recettori cellulari di superficie CD11a. Apparentemente, la clearance di efalizumab mediata dai recettori raggiunge la saturazione a concentrazioni plasmatiche di efalizumab superiori a 1 µg/ml.

L'analisi della popolazione su cui sono stati condotti gli studi di farmacocinetica, ha mostrato che il peso corporeo influisce sulla clearance di efalizumab. Covariate quali il valore basale del PASI, la conta linfocitaria al basale e l'età, hanno avuto effetti modesti sulla clearance; il sesso e l'origine etnica non hanno avuto alcun effetto. La farmacocinetica dell'efalizumab non è stata studiata nei pazienti pediatrici. Non è stato studiato l'effetto dell'alterazione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di efalizumab.

Anticorpi all'efalizumab sono stati rilevati soltanto nel 6% dei pazienti valutati. In questo esiguo numero di pazienti non sono state osservate differenze nei parametri farmacodinamici o farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Efalizumab non mostra reazioni crociate con CD11a di specie diverse da quelle umana e scimpanzè. Pertanto i dati pre-clinici di sicurezza convenzionali con il medicinale sono limitati e non consentono una valutazione sulla sicurezza globale.

Effetti inibitori sono stati osservati sulle risposte immunitarie dipendenti dalle cellule T e umorali.

Nei topi neonati trattati con un anticorpo analogo a efalizumab, si è osservata una diminuzione dell'immunità dipendente dalle cellule T fino ad almeno 11 settimane di età. Soltanto a 25 settimane di età questa diminuzione ha perso la significatività.

Per il resto, gli effetti osservati nell'ambito di studi non-clinici possono essere correlati alla farmacologia dell'efalizumab.

In uno studio di 6 mesi condotto su topi Wild Tipe p53+/+, non sono stati osservati linfomi dopo 6 mesi di trattamento con un anticorpo analogo a efalizumab.

Non sono stati osservati effetti teratogeni nei topi in fase di organogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile:

Polisorbato 20

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Saccarosio

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere utilizzato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Si raccomanda l'uso immediato del prodotto dopo la ricostituzione (vedere anche paragrafo 6.4).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura e la ricostituzione. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso che di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura di 2 - 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. La stabilità fisico-chimica del prodotto ricostituito è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 2 - 8°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere:

Flaconcino in vetro incolore di tipo I con tappo di gomma butilica, chiusura con sigillo in alluminio e tappo di plastica tipo flip-off.

Solvente:

Siringa pre-riempita in vetro di tipo I.

Raptiva è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 flaconcino di polvere, 1 siringa pre-riempita di solvente, 1 ago per la ricostituzione e 1 ago per l'iniezione.

4 flaconcini di polvere, 4 siringhe pre-riempite di solvente, 4 aghi per la ricostituzione e 4 aghi per l'iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raptiva è solo per uso singolo.

Un flaconcino di Raptiva deve essere ricostituito con il solvente prima dell'uso. La ricostituzione del flaconcino monouso con 1,3 ml dell'acqua per preparazioni iniettabili determina approssimativamente 1,5 ml di soluzione per rilasciare 100 mg di Raptiva per 1 ml di soluzione. La dose massima estraibile è di 125 mg per 1,25 ml di Raptiva.

La soluzione deve ricostituirsi in non più di 5 minuti. La soluzione ricostituita appare come una soluzione da limpida a leggermente opalescente, che varia da incolore a giallo pallido, e non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2007