

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok.
Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje ofatumumabum 20 mg.

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje ofatumumabum 100 mg v 5 ml.

Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje ofatumumabum 1000 mg v 50 ml.

Ofatumumab je lidská monoklonální protilátka tvořená rekombinantními myšimi buněčnými liniemi (NS0).

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,8 mg sodíku v 300 mg dávce, 116 mg sodíku v 1000 mg dávce a 232 mg sodíku v 2000 mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dříve neléčená chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Přípravek Arzerra je v kombinaci s chlorambucilem nebo bendamustinem indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL bez předchozí léčby, kteří nemohou být léčeni terapií založenou na fludarabinu.

Další informace viz bod 5.1.

Relabující CLL

Přípravek Arzerra je v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabující CLL.

Další informace viz bod 5.1.

Refrakterní CLL

Přípravek Arzerra je indikován k léčbě CLL u dospělých pacientů, u kterých selhává léčba fludarabinem a alemtuzumabem.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Arzerra má být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s onkologickou léčbou, a v prostředí, které je plně vybavené pro okamžitou resuscitaci.

Monitorování

Pacienti mají být v průběhu podávání ofatumumabu, zejména v průběhu první infuze, pečlivě monitorováni z hlediska výskytu reakcí spojených s infuzí, včetně syndromu z uvolnění cytokinů.

Premedikace

Pacienti mají dostat premedikaci následujícími léčivými přípravky 30 minut až 2 hodiny před každou aplikací infuze přípravku Arzerra podle následujících dávkovacích schémat:

Schéma premedikace u přípravku Arzerra

Číslo infuze	Dříve neléčená CLL nebo relabující CLL		Refrakterní CLL			
	1 a 2	3 až n*	1 a 2	3 až 8	9	10 až 12
Intravenózní kortikosteroid (prednisolon nebo ekvivalent)	50 mg	0 až 50 mg**	100 mg	0 až 100 mg**	100 mg	50 až 100 mg***
Perorální paracetamol	1000 mg					
Perorální nebo intravenózní antihistaminikum	Difenhydramin 50 mg nebo cetirizin 10 mg (nebo ekvivalent)					

*Až 13 infuzí u dříve neléčené CLL; až 7 infuzí u relabující CLL
**Podle uvážení lékaře může být kortikosteroid při následujících infuzích snížen nebo vynechán, pokud se při předchozí infuzi (infuzích) neobjevily závažné nežádoucí účinky spojené s infuzí.
***Podle uvážení lékaře může být kortikosteroid při následujících infuzích snížen, pokud se při předchozí infuzi (infuzích) neobjevily závažné nežádoucí účinky spojené s infuzí.

Dávkování

Dříve neléčená CLL

U dříve neléčené CLL jsou doporučená dávka a schéma podávání:

- Cyklus 1: 300 mg v den 1, následuje 1000 mg za 1 týden, tj. v den 8
- Následující cykly (do dosažení nejlepší odpovědi na léčbu nebo do celkového maximálního počtu 12 cyklů): 1000 mg v den 1 každých 28 dní.

Každý cyklus trvá 28 dní a je počítán ode dne 1 cyklu.

Nejlepší odpověď na léčbu je klinická odpověď, která se nezlepší během dalších 3 cyklů léčby.

Relabující CLL

U relabující CLL jsou doporučená dávka a schéma podávání:

- Cyklus 1: 300 mg v den 1, o týden později následuje 1000 mg v den 8
- Následující cykly (do celkového počtu 6 cyklů): 1000 mg v den 1 každých 28 dní.

Každý cyklus trvá 28 dní a je počítán ode dne 1 cyklu.

Dříve neléčená CLL a relabující CLL

První infuze

Úvodní rychlost první infuze přípravku Arzerra má být 12 ml/h. V průběhu infuze má být rychlost zvyšována každých 30 minut až do maximální rychlosti 400 ml/h (viz bod 6.6). Pokud se během infuze objeví reakce spojené s infuzí, viz níže bod “Úprava dávkování a opakované zahájení léčby při nežádoucích účincích souvisejících s infuzí”.

Následující infuze

Pokud byla přechozí infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků souvisejících s infuzí, je možné následující infuze zahájit rychlostí 25 ml/h a jejich rychlost má být zvyšována každých 30 minut až do maximální rychlosti 400 ml/h (viz bod 6.6). Pokud se během infuze objeví reakce spojené s infuzí, viz níže bod “Úprava dávkování a opakované zahájení léčby při nežádoucích účincích souvisejících s infuzí”.

Úprava dávkování a opakované zahájení léčby při nežádoucích účincích souvisejících s infuzí

V případě výskytu mírných nebo středně závažných nežádoucích účinků má být infuze přerušena a poté, jakmile se stav pacienta stabilizuje, znovu zahájena poloviční rychlostí, než byla v době přerušení. Pokud před přerušením z důvodu výskytu nežádoucích účinků nebyla rychlost infuze zvýšena z úvodní rychlosti 12 ml/h, má být infuze znovu zahájena rychlostí 12 ml/h, tj. standardní úvodní rychlostí. Rychlost infuze může být následně zvyšována podle standardních postupů, uvážení lékaře a pacientovy tolerance (zdvojnásobení rychlosti během každých 30 minut nesmí být překročeno).

V případě výskytu závažných nežádoucích účinků má být infuze přerušena a znovu zahájena rychlostí 12 ml/h poté, co se stav pacienta stabilizuje. Rychlost infuze může být následně zvyšována podle standardních postupů, uvážení lékaře a pacientovy tolerance (zvýšení rychlosti během každých 30 minut nesmí být překročeno).

Přípravek Arzerra má být trvale ukončen u pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce na léčivý přípravek.

Refrakterní CLL

Doporučená dávka a schéma podávání je 12 dávek podávaných následovně:

- 300 mg v den 1, následované o týden později
- 2000 mg týdně v 7 dávkách (infuze 2 až 8), následované po 4-5 týdnech
- 2000 mg každých 28 dní ve 4 dávkách (infuze 9 až 12).

První a druhá infuze

Úvodní rychlost první a druhé infuze přípravku Arzerra je 12 ml/hodinu. V průběhu infuze má být její rychlost zvyšována každých 30 minut až do maximální rychlosti 200 ml/hodinu (viz bod 6.6). Pokud se během infuze objeví reakce spojené s infuzí, viz níže bod “Úprava dávkování a opakované zahájení léčby při nežádoucích účincích souvisejících s infuzí”.

Následující infuze

Pokud byla předchozí infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků souvisejících s infuzí, je možné následující infuze zahájit rychlostí 25 ml/hodinu a jejich rychlost má být zvyšována každých 30 minut až do maximální rychlosti 400 ml/hodinu (viz bod 6.6). Pokud se během infuze objeví reakce spojené s infuzí, viz níže bod “Úprava dávkování a opakované zahájení léčby při nežádoucích účincích souvisejících s infuzí”.

Úprava dávkování a opakované zahájení léčby při nežádoucích účincích souvisejících s infuzí

V případě mírných nebo středně závažných nežádoucích účinků by měla být infuze přerušena a znovu zahájena poloviční rychlostí, než jaká byla v čase přerušení, jakmile je stav pacienta stabilizovaný. Pokud rychlost infuze nebyla od úvodní rychlosti 12 ml/hodinu před přerušením z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s infuzí zvýšena, infuze by měla být znovu zahájena standardní rychlostí 12 ml/hodinu. Rychlost infuze může být zvyšována podle standardního postupu, uvážení lékaře a tolerance pacienta (zdvojnásobení rychlosti během každých 30 minut nesmí být překročeno).

V případě závažných nežádoucích účinků má být infuze přerušena a znovu zahájena rychlostí 12 ml/hodinu, jakmile je stav pacienta již stabilizovaný. Rychlost infuze může být zvyšována podle standardního postupu, uvážení lékaře a tolerance pacienta (nemá být překročeno zvyšování rychlosti infuze každých 30 minut).

Přípravek Arzerra má být trvale ukončen u pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce na léčivý přípravek.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Arzerra u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nedoporučuje se proto přípravek Arzerra u této populace podávat.

Starší pacienti

V souvislosti s věkem nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.1). Na základě dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti u starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie s přípravkem Arzerra. U mírné až středně závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie s přípravkem Arzerra. Není ale pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Arzerra je k intravenózní infuzi a musí být před podáním naředěn. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ofatumumab nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce spojené s infuzí

Intravenózně podávaný ofatumumab souvisí s reakcemi spojenými s infuzí. Tyto reakce mohou vést k dočasnému přerušení nebo ukončení léčby. Premedikace zmírňuje reakce spojené s infuzí, ale ty se mohou přesto objevit, zvláště v průběhu první infuze. Reakce spojené s infuzí mohou zahrnovat, ale nejsou omezeny pouze na, anafylaktoidní reakce, bronchospasmus, srdeční příhody (např. ischemii/infarkt myokardu, bradykardii), zimnici/ztuhlost, kašel, syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrom), průjem, dušnost, únavu, návaly, hypertenzi, hypotenzi, nauzeu, bolest, edém plic, pruritus, pyrexii, vyrážku a kopřivku. Ve vzácných případech mohou tyto reakce vést k úmrtí. I s premedikací mohou být po podání ofatumumabu zaznamenány závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů. V případě závažné reakce spojené s infuzí musí být infuze přípravku Arzerra okamžitě přerušena a zahájena symptomatická léčba (viz bod 4.2).

Pokud se objeví anafylaktická reakce, přípravek Arzerra má být okamžitě a trvale ukončen a má být poskytnuta odpovídající lékařská péče.

Reakce spojené s infuzí se objevují převážně během první infuze a mají tendenci se s každou následující infuzí zmírňovat. Pacienti s anamnézou snížené plicní funkce mohou mít vyšší riziko plicních komplikací od závažných reakcí a měli by být v průběhu infuze přípravku Arzerra pečlivě monitorováni.

Syndrom lýzy tumoru

U pacientů s CLL se může při podávání přípravku Arzerra objevit syndrom lýzy tumoru (TLS, tumour lysis syndrome). Rizikovými faktory pro TLS jsou velký objem nádoru, vysoká koncentrace cirkulujících buněk ($\geq 25000/\text{mm}^3$), hypovolémie, renální insuficience, zvýšená hladina kyseliny močové před léčbou a zvýšené hladiny laktát-dehydrogenázy. Léčba TLS zahrnuje korekci elektrolytových abnormalit, monitorování renálních funkcí, udržování bilance tekutin a podpůrnou léčbu.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů s CLL, kteří podstupují cytotoxickou farmakoterapii (včetně ofatumumabu), byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) vedoucí k úmrtí. Diagnózu PML je třeba zvážit u každého pacienta užívajícího přípravek Arzerra, u kterého se objeví nové neurologické příznaky a symptomy nebo dojde ke změně již existujících neurologických příznaků a symptomů. Pokud je podezření na diagnózu PML, je třeba léčbu přípravkem Arzerra přerušit a předat pacienta k neurologickému vyšetření.

Imunizace

Bezpečnost imunizace a schopnost vytvářet primární nebo anamnestickou odpověď na imunizaci živou atenuovanou nebo inaktivovanou vakcínou v průběhu léčby ofatumumabem nebyla studována. Odpověď na vakcinaci může být při depleci B buněk narušena. Vzhledem k riziku infekce je třeba se vyvarovat podávání živých atenuovaných vakcín v průběhu a po ukončení léčby ofatumumabem, dokud nedojde k normalizaci B buněk. V průběhu léčby přípravkem Arzerra je třeba rizika a přínosy očkování pečlivě zvážit.

Hepatitida B

U pacientů léčených léčivými přípravky klasifikovanými jako cytolytické protilátky proti CD20, včetně přípravku Arzerra, se vyskytly případy infekce virem hepatitidy B (HBV) a reaktivace HBV, které v některých případech vyústily ve fulminantní hepatitidu, selhání jater a úmrtí. Tyto případy byly hlášeny u pacientů s pozitivním povrchovým antigenem viru hepatitidy B (HBsAg) a také u pacientů s pozitivními protilátkami proti core antigenu hepatitidy B (anti-HBc), ale negativním HBsAg. Reaktivace HBV se rovněž vyskytla u pacientů, u kterých byla infekce HBV považována za zvládnutou (tj. u pacientů HBsAg negativních, anti-HBc pozitivních a s pozitivními protilátkami proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B [anti-HBs]).

Reaktivace viru hepatitidy B je definována jako náhlé zvýšení replikace viru hepatitidy B, projevující se jako rychlý vzestup hladiny HBV DNA, nebo detekce HBsAg u osob, které byly dříve HBsAg negativní a anti-HBc pozitivní. Po reaktivaci HBV často následuje hepatitida, tj. zvýšení hladin transamináz a, v závažných případech, zvýšení hladiny bilirubinu, selhání jater a úmrtí.

U všech pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Arzerra proveden screening HBV infekce stanovením HBsAg a anti-HBc. U pacientů s prokázanou předchozí infekcí hepatitidou B (HBsAg negativní, anti-HBc pozitivní) má být monitorování a zahájení antivirové HBV terapie konzultováno s lékařem kvalifikovaným k léčbě hepatitidy B. Léčba přípravkem Arzerra nemá být zahajována u pacientů s prokázanou současnou infekcí virem hepatitidy B (HBsAg pozitivních), dokud není tato infekce odpovídajícím způsobem zvládnuta.

Pacienti s prokázanou předchozí infekcí HBV mají být během léčby a 6 – 12 měsíců po poslední infuzi přípravku Arzerra monitorováni z hlediska klinických a laboratorních příznaků hepatitidy nebo reaktivace HBV. Reaktivace HBV byla hlášena až 12 měsíců po ukončení léčby. Ukončení antivirové terapie HBV má být konzultováno s lékařem kvalifikovaným k léčbě hepatitidy B.

Pokud u pacientů dojde během léčby přípravkem Arzerra k reaktivaci HBV, má být Arzerra a veškerá současná chemoterapie okamžitě přerušena a zahájena odpovídající léčba. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se bezpečnosti opětovného zahájení podávání přípravku Arzerra u pacientů, u kterých došlo k reaktivaci HBV. Opětovné zahájení podávání přípravku Arzerra pacientům, u kterých byla reaktivace HBV vyřešena, má být konzultováno s lékařem kvalifikovaným k léčbě hepatitidy B.

Kardiovaskulární účinky

Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění by měli být pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Arzerra má být ukončena u pacientů se závažnou nebo život ohrožující srdeční arytmií.

Vliv opakovaných dávek přípravku Arzerra na interval QTc byl hodnocen v souhrnné analýze tří otevřených studií u pacientů s CLL (n = 85). V této souhrnné analýze byla pozorována prodloužení mediánu/průměru intervalů QT/QTc nad 5 ms. Nebyly zjištěny žádné velké změny průměrného intervalu QTc (tj. > 20 milisekund). U žádného pacienta nedošlo k prodloužení QTc > 500 ms. Prodloužení intervalu QTc závislé na koncentraci nebylo zjištěno. Doporučuje se, aby pacientům byly před zahájením podávání a v průběhu podávání ofatumumabu měřeny hladiny iontů, jako jsou draslík a hořčík. Abnormality v hladinách iontů mají být upraveny. Vliv ofatumumabu na pacienty s prodloužením intervalu QT (získaným nebo vrozeným) není znám.

Střevní obstrukce

U pacientů, kteří podstupují léčbu monoklonálními protilátkami proti CD20, včetně ofatumumabu, byla zaznamenána střevní obstrukce. Pacienti, u kterých se objeví bolesti břicha, zvláště časně v průběhu léčby ofatumumabem, by měli být vyšetřeni a měla by být zahájena vhodná léčba.

Laboratorní vyšetření

Během léčby ofatumumabem byly hlášeny cytopenie, včetně dlouhodobé neutropenie a neutropenie s opožděným nástupem. V průběhu léčby přípravkem Arzerra je třeba v pravidelných intervalech vyšetřit kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a krevních destiček, častěji pak u pacientů, u kterých se rozvíjí cytopenie.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,8 mg sodíku v dávce 300 mg, 116 mg sodíku v dávce 1000 mg a 232 mg sodíku v dávce 2000 mg. To by mělo být vzato v úvahu u pacientů na řízené sodíkové dietě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoli u ofatumumabu je k dispozici pouze omezené množství dat týkajících se lékových interakcí, nejsou známy žádné klinicky významné interakce s dalšími léčivými přípravky. Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ofatumumabem a fludarabinem, cyklofosfamidem, bendamustinem, chlorambucilem nebo jeho aktivním metabolitem, kyselinou 4-[bis(2-chlorethyl)amino]fenyloctovou.

Účinnost živých atenuovaných nebo inaktivovaných vakcín může být ofatumumabem narušena, proto je vhodné se vyvarovat užití takových látek spolu s ofatumumabem. Pokud je společné podání považováno za nezbytné, mělo by být zváženo riziko a prospěch vakcinace v průběhu léčby ofatumumabem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jelikož ofatumumab může způsobovat depleci fetálních B buněk, musí být používána účinná antikoncepce (metody, které vedou k méně než 1 % těhotenství) během léčby přípravkem Arzerra a alespoň 12 měsíců po poslední dávce přípravku Arzerra. Po tomto období má být plánování těhotenství vzhledem k základnímu onemocnění zhodnoceno ošetřujícím lékařem.

Těhotenství

Na základě závěrů studií na zvířatech a mechanismu účinku může ofatumumab způsobit depleci fetálních B buněk (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen, které by informovaly o riziku spojeném s přípravkem. V reprodukční studii u zvířat nebyla pozorována teratogenita ani mateřská toxicita při podávání ofatumumabu březím opicím (viz bod 5.3). Ofatumumab nemá být podáván těhotným ženám, pokud jeho možný přínos pro matku nepřevýší možné riziko pro plod.

Mělo by se zabránit podávání živých vakcín novorozencům a dětem exponovaným ofatumumabu *in utero* až do doby, kdy dojde k obnově B buněk (viz bod 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda je přípravek Arzerra vylučován do mateřského mléka, nicméně lidské IgG do mateřského mléka vylučovány jsou. Bezpečnost užití ofatumumabu u lidí v průběhu kojení nebyla stanovena. Vylučování ofatumumabu do mateřského mléka nebylo u zvířat hodnoceno. Publikované údaje naznačují, že spotřeba mateřského mléka u novorozence ani kojence nevede k významné absorpci těchto mateřských protilátek do krevního oběhu. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Během léčby přípravkem Arzerra a 12 měsíců po jejím ukončení má být kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu samců ani samic hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie účinku přípravku Arzerra na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Žádné zásadní účinky na takové aktivity nejsou z farmakologie ofatumumabu očekávány. Pokud je zvažována pacientova schopnost provádět úkony, které vyžadují rozhodování, motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu jeho klinický stav a profil nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil ofatumumabu u CLL je založen na údajích od 1168 pacientů v klinických studiích s CLL (viz bod 5.1). Ty zahrnují 643 pacientů léčených ofatumumabem v monoterapii (u pacientů s relabující nebo refrakterní CLL) a 525 pacientů léčených ofatumumabem v kombinaci s chemoterapií (chlorambucil nebo bendamustin nebo fludarabin a cyklofosfamid).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených ofatumumabem v monoterapii nebo ofatumumabem v kombinaci s chemoterapií jsou shrnuty níže podle MedDRA tříd orgánových systémů a podle frekvence za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<u>MedDRA třídy orgánových systémů</u>	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	
Infekce a infestace	Infekce dolních cest dýchacích (včetně pneumonie), infekce horních cest dýchacích	Sepse (včetně neutropenické sepse a septického šoku), infekce herpetickými viry, infekce močových cest	Infekce virem hepatitidy B a reaktivace viru hepatitidy B, progresivní multifokální leukoencefalopatie	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie, anémie	Febrilní neutropenie, trombocytopenie, leukopenie	Agranulocytóza, koagulopatie, aplazie červených krvinek, lymfopenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita*	Anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku)*	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy*		

Poruchy metabolismu a výživy			Syndrom lýzy tumoru	
Srdeční poruchy		Tachykardie*	Bradykardie*	
Cévní poruchy		Hypotenze*, hypertenze*		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe*, kašel*	Bronchospasmus*, hrudní diskomfort*, orofaryngeální bolest*, nazální kongesce*	Edém plic*, hypoxie*	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*, průjem*		Obstrukce tenkého střeva	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka*	Kopřivka*, pruritus*, zčervenání (flushing)*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie*, únava*	Syndrom z uvolnění cytokinů*, zimnice (včetně mrazení)*, hyperhidróza*		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce spojená s infuzí*		
* Tyto nežádoucí účinky pravděpodobně souvisí s podáním ofatumumabu a jsou reakcí spojenou s infuzí. Typicky se objevují po zahájení infuze a během 24 hodin po ukončení infuze (viz bod 4.4).				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí

U celkového počtu 1168 pacientů, kterým byl podáván ofatumumab v klinických studiích s CLL, byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky reakce spojené s infuzí, které se vyskytly u 711 pacientů (61 %) kdykoli v průběhu léčby. Většina reakcí spojených s infuzí odpovídala závažností stupni 1 nebo stupni 2. U 7 % pacientů se kdykoli během léčby vyskytly reakce spojené s infuzí ≥ 3 . stupně. Ve 2 % vedly reakce spojené s infuzí k ukončení léčby. Žádná z reakcí spojených s infuzí nevedla k úmrtí (viz bod 4.4).

Infekce

Z celkového počtu 1168 pacientů, kterým byl podáván ofatumumab v klinických studiích s CLL, se u 682 pacientů (58 %) vyskytla infekce. Jednalo se o bakteriální, virové a mykotické infekce. U 268 (23 %) z 1168 pacientů se vyskytly infekce ≥ 3 . stupně. U 65 (6 %) z 1168 pacientů byla infekce smrtelná.

Neutropenie

Z celkového počtu 1168 pacientů, kterým byl podáván ofatumumab v klinických studiích, se u 420 pacientů (36 %) vyskytl nežádoucí účinek související se sníženým počtem neutrofilů; u 129 pacientů (11 %) se vyskytl závažný nežádoucí účinek související se sníženým počtem neutrofilů.

V pivotní studii s dříve neléčenou CLL (OMB110911; 217 pacientů s ofatumumabem a chlorambucilem, 227 pacientů s chlorambucilem v monoterapii) byla u 41 pacientů (9 %) (u 23 pacientů [11 %] léčených ofatumumabem a chlorambucilem a u 18 pacientů [8 %] léčených samotným chlorambucilem) hlášena dlouhodobá neutropenie (definovaná jako neutropenie stupně 3 nebo 4, u které mezi 24. až 42. dnem od poslední dávky medikace podané v rámci studie nedošlo ke zlepšení). U 9 pacientů (4 %) léčených ofatumumabem a chlorambucilem a u 3 pacientů léčených samotným chlorambucilem došlo k opožděnému výskytu neutropenie (definované jako neutropenie stupně 3 nebo 4, která se projevila nejméně 42 dní po poslední léčbě). V pivotní studii (OMB110913, 181 pacientů s ofatumumabem spolu s fludarabinem a cyklofosfamidem; 178 pacientů s fludarabinem a cyklofosfamidem) u pacientů s relabující CLL byla hlášena prodloužená neutropenie u 38 (11 %) pacientů (18 pacientů [10 %] léčených ofatumumabem v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem v porovnání s 20 pacienty [11 %] v rameni s fludarabinem a cyklofosfamidem). Třináct (7 %) pacientů léčených ofatumumabem v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem a 5 (3 %) pacientů léčených fludarabinem a cyklofosfamidem mělo pozdní nástup neutropenie.

Kardiovaskulární účinky

Vliv opakovaných dávek přípravku Arzerra na interval QTc byl hodnocen v souhrnné analýze tří otevřených studií u pacientů s CLL (n = 85). V této souhrnné analýze byla pozorována prodloužení mediánu/průměru intervalů QT/QTc nad 5 ms. Nebyly zjištěny žádné velké změny průměrného intervalu QTc (tj. > 20 milisekund). U žádného pacienta nedošlo k prodloužení QTc > 500 ms. Prodloužení intervalu QTc závislé na koncentraci nebylo zjištěno.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátka, ATC kód: L01XC10

Mechanismus účinku

Ofatumumab je lidská monoklonální protilátka (IgG1), která se specificky váže na určité epitopy zahrnující jak malé, tak velké extracelulární kličky molekuly CD20. Molekula CD20 je transmembranózní fosfoprotein exprimovaný na B lymfocytech od stadia pre-B až po zralé B lymfocyty, a na nádorových B buňkách. Nádorové B buňky zahrnují CLL (obecně spojovanou s nižší mírou genové exprese povrchové molekuly CD20) a non-Hodgkinské lymfomy, což jsou tumory, u kterých je ve více než v 90 % případů genová exprese povrchové molekuly CD20 vysoká. Molekuly CD20 se neodlučují od buněčného povrchu ani nejsou po navázání protilátky internalizovány.

Vazba ofatumumabu na proximální membránový epitop molekuly CD20 indukuje nábor a aktivaci metabolické cesty komplementu na povrchu buňky, která vede k cytotoxicitě závislé na komplementu a následné lýze nádorových buněk. Je prokázáno, že ofatumumab způsobuje významnou lýzu buněk s vysokou hladinou exprese ochranných molekul komplementu. Ofatumumab rovněž vykazoval indukci lýzy buněk s vysokou i nízkou expresí CD20, a buněk rezistentních na rituximab. Navíc vazba ofatumumabu umožnila nábor NK buněk (natural killer), které umožňují navození buněčné smrti prostřednictvím buněk mediované na protilátkách závislé cytotoxicity.

Farmakodynamické účinky

Počet periferních B buněk po první infuzi ofatumumabu u pacientů s hematologickými malignitami klesal. U všech pacientů s CLL indukoval ofatumumab rychlou a hlubokou depleci B buněk, ať už byl podáván v monoterapii či v kombinaci.

Při podávání ofatumumabu v monoterapii u pacientů s refrakterní CLL byl medián poklesu počtu B buněk 22 % po podání první infuze a 92 % při osmé týdenní infuzi. Počet periferních B buněk zůstal v průběhu zbývajících léčby u většiny pacientů nízký a u pacientů s odpovědí na léčbu zůstal nižší než výchozí hodnota až 15 měsíců po podání poslední dávky.

Při podávání ofatumumabu v kombinaci s chlorambucilem u pacientů s dříve neléčenou CLL byl medián poklesu počtu B buněk po prvním cyklu a před šestým měsíčním cyklem 94 % a > 99%. Šest měsíců po poslední dávce byl medián poklesu počtu B buněk > 99 %.

Při podávání ofatumumabu v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem u pacientů s relabující CLL byl medián poklesu od výchozí hodnoty 60 % po první infuzi a kompletní deplece (100 %) bylo dosaženo po 4 cyklech.

Imunogenita

U terapeutických proteinů, jako je ofatumumab, je potenciální riziko imunogenity. Vzorke séra od více než 1000 pacientů napříč celým klinickým programem pro CLL byly testovány na přítomnost protilátek proti ofatumumabu v průběhu léčby a po ukončení léčby v rozmezí od 8 týdnů do 2 let. Po léčbě ofatumumabem byla tvorba protilátek proti ofatumumabu pozorována u méně než 0,5 % pacientů s CLL.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dříve neléčená CLL

Studie OMB110911 (randomizovaná, otevřená, s paralelními rameny, multicentrická) hodnotila účinnost přípravku Arzerra v kombinaci s chlorambucilem v porovnání se samotným chlorambucilem u 447 pacientů s dříve neléčenou CLL, kteří nemohli být léčeni terapií založenou na fludarabinu (např. kvůli pokročilému věku nebo přítomnosti dalších onemocnění), s aktivním onemocněním a indikovaných k léčbě. Pacienti dostávali buď přípravek Arzerra v měsíčních intravenózních infuzích (1. cyklus: 300 mg v den 1 a 1000 mg v den 8, následující cykly: 1000 mg v den 1 každých 28 dní) v kombinaci s chlorambucilem (10 mg/m² perorálně ve dnech 1 – 7 každých 28 dní), nebo samotný chlorambucil (10 mg/m² perorálně ve dnech 1 – 7 každých 28 dní). Pacienti dostávali léčbu minimálně 3 měsíce do dosažení nejlepší odpovědi nebo do maximálně 12 cyklů. Medián věku činil 69 let (rozmezí 35 až 92 let), 27 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let, 63 % byli muži a 89 % byli běloši. Medián hodnoty na škále souhrnného hodnocení multimorbidit pro geriatrici (CIRS-G, Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) byl 9 a 31 % pacientů mělo CIRS-G > 10. Medián hodnoty clearance kreatininu (CrCl) vypočtené pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce byl 70 ml/min a 48 % pacientů mělo CrCl < 70 ml/min. Do studie byli zařazeni pacienti s ECOG výkonnostním stavem 0 až 2, přičemž 91 % pacientů mělo ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. Přibližně 60 % pacientů podstoupilo 3 – 6 cyklů léčby přípravkem Arzerra a 32 % podstoupilo 7 – 12 cyklů. Medián počtu dokončených cyklů byl 6 (celková dávka přípravku Arzerra 6300 mg).

Primárním cílovým parametrem byl medián přežití bez progresu (PFS) hodnocený zaslepenou nezávislou komisí (IRC, Independent Review Committee) podle pokynů International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) z roku 2008. Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR), včetně kompletní odpovědi (CR), byl rovněž hodnocen IRC podle pokynů IWCLL.

Přípravek Arzerra v kombinaci s chlorambucilem prokázal statisticky významné (71 %) zlepšení mediánu PFS v porovnání se samotným chlorambucilem (HR: 0,57, 95 % IS: 0,45, 0,72), (viz Tabulka 1 a Obrázek 1). Zlepšení PFS přidáním přípravku Arzerra bylo pozorováno u všech pacientů, včetně těch s rizikovými biologickými faktory (jako jsou delece 17p nebo 11q, nemutovaný IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$ a exprese ZAP-70).

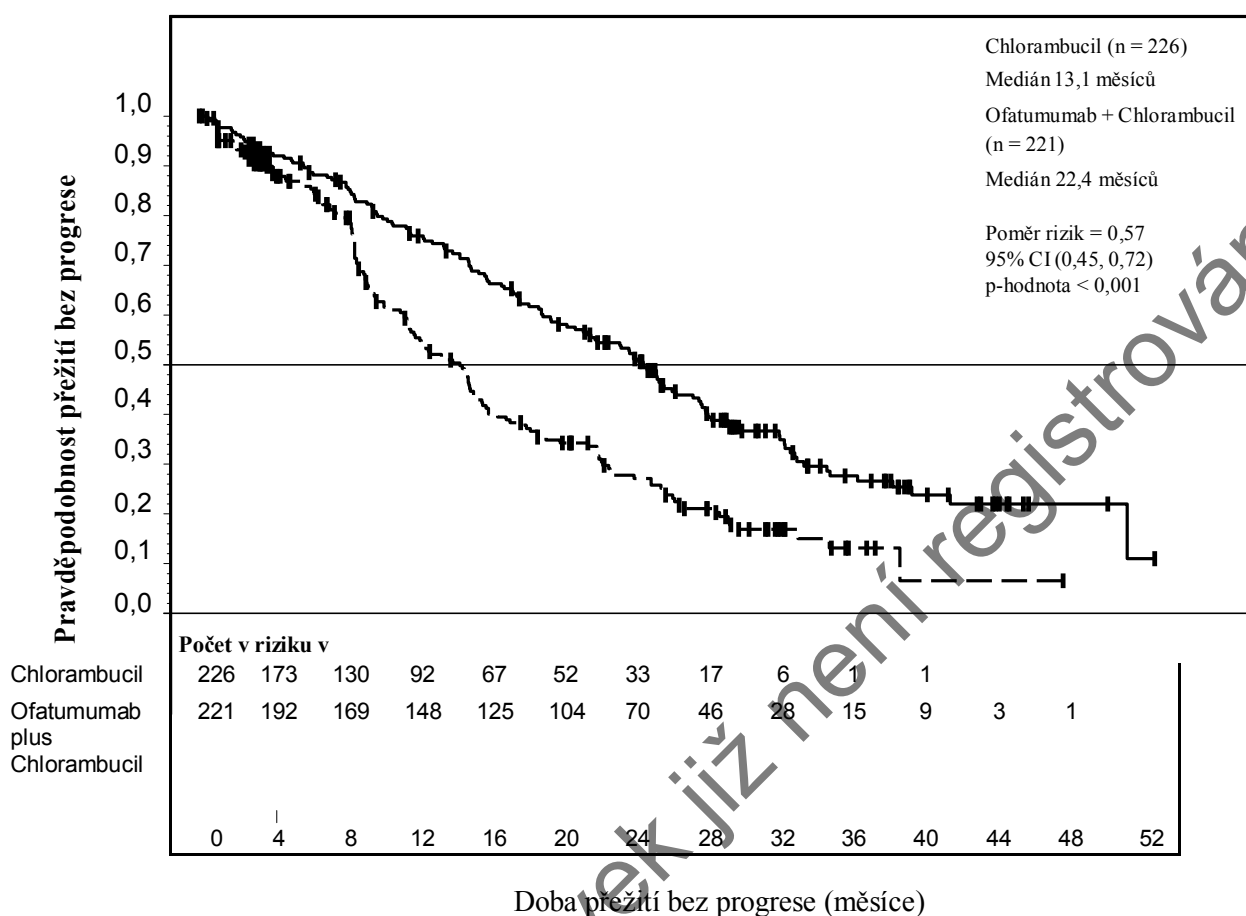
Tabulka 1 Souhrn porovnání PFS u přípravku Arzerra v kombinaci s chlorambucilem se samotným chlorambucilem u dříve neléčené CLL

Primární analýza PFS a analýzy podskupin hodnocené IRC, měsíce	Chlorambucil (n = 226)	Arzerra a chlorambucil (n = 221)
Medián, všichni pacienti	13,1	22,4
95 % IS	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Poměr rizik	0,57 (0,45; 0,72)	
P hodnota	p < 0,001	
Věk ≥ 75 let (n = 119)	12,2	23,8
Další onemocnění 0 nebo 1 (n = 126)	10,9	23,0
Další onemocnění 2 nebo více (n = 321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n = 411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n = 35)	7,9	20,9
CIRS-G ≤ 10 (n = 310)	13,1	21,7
CIRS-G > 10 (n = 137)	12,2	23,2
CrCl < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
CrCl ≥ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
Delece 17p nebo 11q (n = 90)	7,9	13,6
Mutovaný IGHV (≤ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
Nemutovaný IGHV (> 98 %) (n = 227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3500 \mu\text{g/l}$ (n = 109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$ (n = 322)	11,6	19,6
Pozitivní ZAP-70 (n = 161)	9,7	17,7
Přechodný ZAP-70 (n = 160)	13,6	25,3
Negativní ZAP-70 (n = 100)	13,8	25,6
Mutovaný IGHV & negativní ZAP-70 (n = 60)	10,5	NR
Mutovaný IGHV & pozitivní ZAP-70 (n = 35)	7,9	27,2
Nemutovaný IGHV & negativní ZAP-70 (n = 27)	16,7	16,2
Nemutovaný IGHV & pozitivní ZAP-70 (n = 122)	11,2	16,2

Zkratky: $\beta 2M$ = beta-2-mikroglobulin, IS = interval spolehlivosti (confidence interval), CIRS-G = škála souhrnného hodnocení multimorbidity pro geriatrici, CLL = chronická lymfocytární leukémie, CrCl = clearance kreatininu, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV = variabilní doména těžkého řetězce imunoglobulinu, IRC = nezávislá komise, n = počet, NR = nebylo dosaženo, PFS = přežití bez progresu, ZAP-70 = zeta-asociovaný proteinkináza 70

U heterogenní nebělošské populace a u pacientů s ECOG výkonnostním stavem = 2 jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Obrázek 1 Kaplan-Meierův odhad PFS hodnoceného IRC u dříve neléčené CLL



Tabulka 2 Souhrn porovnání sekundárních výstupů u přípravku Arzerra v kombinaci s chlorambucilem se samotným chlorambucilem u dříve neléčené CLL

Sekundární výstupy hodnocené IRC	Chlorambucil (n = 226)	Arzerra a chlorambucil (n = 221)
ORR (%)	69	82
95 % IS	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
P hodnota	p < 0,001	
CR (%)	1	12
CR s negativní MRD (% of CR)	0	37
Medián trvání odpovědi, všichni pacienti, měsíce	13,2	22,1
95 % IS	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
P hodnota	p < 0,001	

Zkratky: IS = interval spolehlivosti (confidence interval), CLL = chronická lymfocytární leukemie, CR = kompletní odpověď, ICR = nezávislá komise, MRD = minimální reziduální nemoc, n = počet, ORR = celkový výskyt odpovědi na léčbu

Ve studii OMB115991 byla hodnocena účinnost přípravku Arzerra v kombinaci s bendamustinem u 44 pacientů s dříve neléčenou CLL, kteří nemohli být léčeni terapií založenou na fludarabinu. Pacienti dostávali přípravek Arzerra ve formě měsíčně podávaných intravenózních infuzí (1. cyklus: 300 mg v den 1 a 1000 mg v den 8; následující cykly: 1000 mg v den 1 každých 28 dní) v kombinaci s intravenózně podávaným bendamustinem v dávce 90 mg/m² ve dnech 1 a 2 každých 28 dní. Pacienti dostali maximálně 6 cyklů léčby. Medián počtu dokončených cyklů byl 6 (celková dávka přípravku Arzerra 6300 mg).

Primárním cílovým parametrem byl ORR hodnocený investigátorem podle pokynů IWCLL z roku 2008.

Výsledky této studie prokázaly, že přípravek Arzerra v kombinaci s bendamustinem je efektivní léčbou, ORR byl 95 % (95% IS: 85, 99) a CR byla 43 %. Více než polovina (56 %) pacientů s kompletní odpovědí byla po dokončení léčby v rámci studie MRD negativní.

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se porovnání léčby přípravkem Arzerra v kombinaci s bendamustinem nebo chlorambucilem a léčebného režimu, jehož základem je rituximab, např. léčba rituximabem v kombinaci s chlorambucilem. Přínos této nové kombinace proti léčebnému režimu založenému na rituximabu proto není znám.

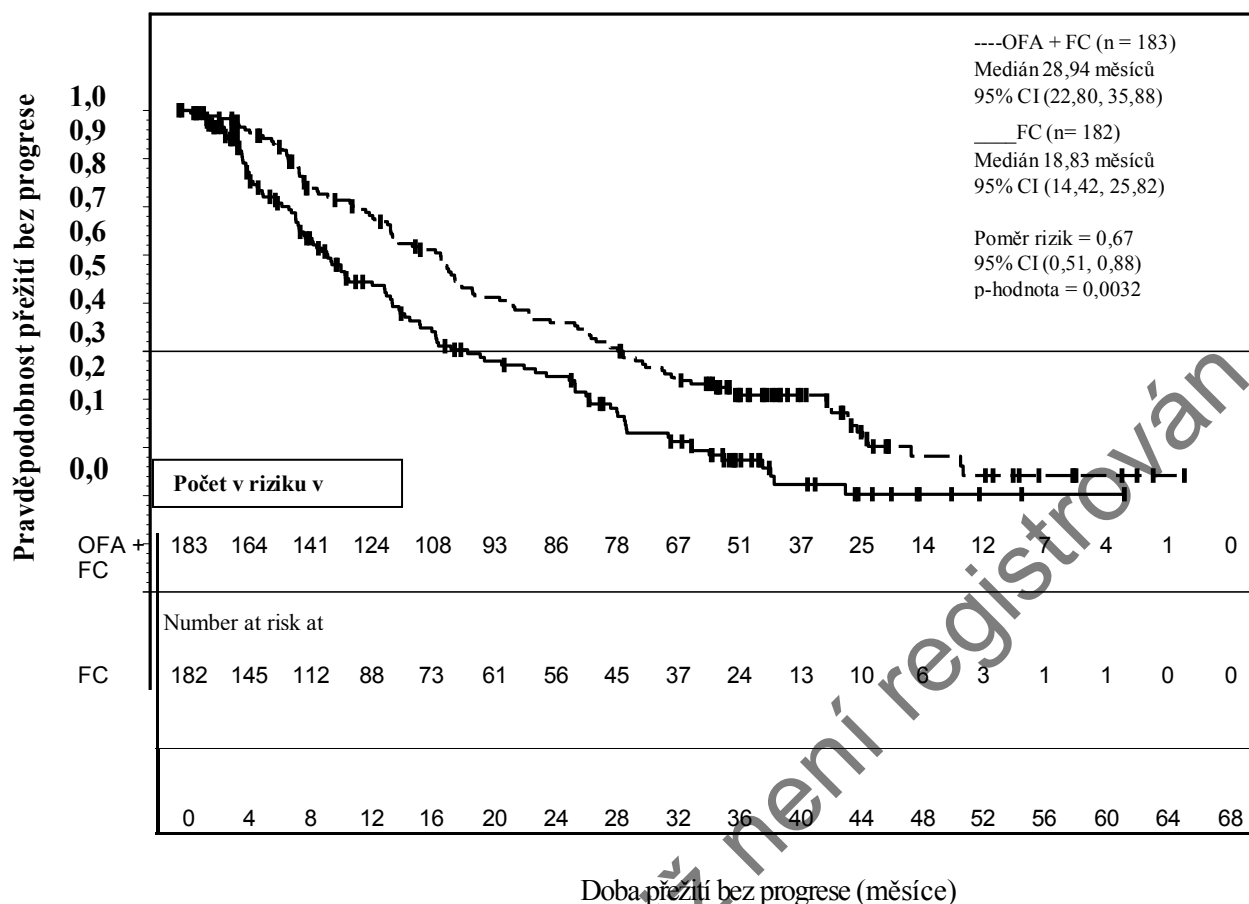
Relabující CLL

Studie OMB110913 (randomizovaná, otevřená, s paralelními rameny, multicentrická studie) hodnotila účinnost ofatumumabu v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem v porovnání s fludarabinem a cyklofosfamidem u 365 pacientů s relabující CLL (definovaných jako pacienti, kteří absolvovali nejméně jednu předchozí léčbu CLL a dostavila se kompletní nebo částečná remise/odpověď, nicméně po šesti nebo více měsících se objevily známky progresu choroby). Charakteristika choroby před zahájením léčby a prognostické markery byly vyvážené mezi léčebnými rameny a reprezentativní pro populaci s relabující CLL. Medián věku pacientů byl 61 let (rozmezí: 32 až 90 let, 7 % bylo ve věku 75 let nebo starších), 60 % bylo mužů a 16 %, respektive 55 % a 28 % pacientů bylo stupně A, B a C dle Bineta. Většina pacientů (81 %) absolvovala 1-2 předchozí léčby (z nich přibližně 50 % absolvovalo 1 předchozí léčbu) a 21 % pacientů prodělala předchozí léčbu rituximabem. Medián CIRS skóre byl 7 (rozmezí: 4 až 17), 36 % pacientů mělo CrCL <70 ml/min, 93 % pacientů mělo ECOG 0 nebo 1. Omezené údaje jsou k dispozici u heterogenní nebělošské populace a u pacientů s ECOG 2.

Pacienti léčeni ofatumumabem ve formě intravenózní infuze (cyklus 1: 300 mg v den 1 a 1000 mg v den 8; následující cykly: 1000 mg v den 1 každých 28 dní). Přibližně 90 % pacientů obdrželo 3-6 cyklů ofatumumabu a 66 % absolvovalo 6 cyklů.

Primární cílový parametr doba přežití bez progresu (PFS) hodnocený zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (IRC) pomocí doplněných směrnic National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) (2008), byl delší u ramene ofatumumab plus fludarabin-cyklofosfamid (OFA+FC) v porovnání s ramenem fludarabin-cyklofosfamid (FC) (28,9 měsíce oproti 18,8 měsíce; HR: 0,67; 95 % CI: 0,51-0,88, p=0,0032) znamenající 10měsíční zlepšení mediánu PFS (viz obrázek 2). PFS založený na lokálním hodnocení (zkoušející) byl konzistentní s primárním cílovým parametrem a znamenal ~11měsíční zlepšení mediánu PFS (OFA+FC 27,2 měsíce oproti 16,8 měsíce u FC; HR=0,66 (95 % CI: 0,51, 0,85, p=0,0009).

Obrázek 2 Kaplan-Meierův odhad PFS u relabující CLL



Celkový výskyt odpovědi na léčbu (ORR) byl rovněž hodnocen IRC s použitím směrnic 2008 NCI-WG. ORR byl větší u OFA+FC oproti FC (84 % oproti 68 %, $p=0,0003$). Medián doby do další léčby byl delší u OFA+FC ramene oproti FC (48,1 měsíce oproti 40,1 měsíce; HR: 0,73; 95 % CI: 0,51-1,05). Medián doby do progresse delší u OFA+FC ramene oproti FC (42,1 měsíce oproti 26,8 měsíce; HR: 0,63; 95 % CI: 0,45-0,87).

Při mediánu následného sledování přibližně 34 měsíců bylo hlášeno 67 úmrtí (37 %) v rameni OFA+FC a 69 úmrtí (38 %) v FC rameni. Hodnota HR celkové doby přežití byla 0,78 (56,4 měsíce oproti 45,8 měsíce u ramene OFA+FC oproti rameni FC; 95 % CI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Refrakterní CLL

Přípravek Arzerra byl podáván v monoterapii 223 pacientům s refrakterní CLL (studie Hx-CD20-406). Medián věku pacientů byl 64 let (rozmezí 41 až 87 let), většina byli muži (73 %) bílé rasy (96 %). Medián počtu podstoupených předchozích terapií byl u těchto pacientů 5, včetně rituximabu (57 %). Z těchto 223 pacientů bylo 95 pacientů rezistentních na fludarabin a alemtuzumab (selhání léčby bylo definováno jako nedosažení alespoň částečné odpovědi na léčbu fludarabinem nebo alemtuzumabem či jako progresse onemocnění v průběhu 6 měsíců od poslední dávky fludarabinu nebo alemtuzumabu). Výchozí cytogenetické údaje (FISH) byly dostupné u 209 pacientů. 36 pacientů mělo normální karyotyp a chromozomální aberace byly detekovány u 174 pacientů, 47 pacientů mělo delecii 17p, 73 pacientů mělo delecii 11q, 23 pacientů trisomii 12q a 31 pacientů delecii 13q jako jedinou aberaci.

ORR byl 49 % ve skupině rezistentní na fludarabin a alemtuzumab (viz tabulka 3, shrnutí údajů účinnosti ze studie). Pacienti, kteří již podstoupili terapii rituximabem, ať už v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, reagovali na léčbu přípravkem Arzerra podobně jako ti, kteří léčbu rituximabem nepodstoupili.

Tabulka 3: Souhrn odpovědí na přípravek Arzerra u pacientů s refrakterní CLL

(Primární) cílový parametr ¹	Pacienti rezistentní na fludarabin a alemtuzumab n = 95
Celkový výskyt odpovědi na léčbu Reagující na léčbu, n (%) 95,3 % IS (%)	47 (49) 39; 60
Výskyt odpovědi u pacientů s předchozí léčbou rituximabem Reagující na léčbu, n (%) 95 % IS (%)	25/56 (45) 31; 59
Výskyt odpovědi u pacientů s chromozomálními abnormalitami 17p delece Reagující na léčbu, n (%) 95 % IS (%) 11q delece Reagující na léčbu, n (%) 95 % IS (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Medián celkového přežití Měsíce 95 % IS	13,9 9,9; 18,6
Přežití bez progresse Měsíce 95 % IS	4,6 3,9; 6,3
Medián přetrvávání odpovědi Měsíce 95 % IS	5,5 3,7; 7,2
Medián doby k další léčbě CLL Měsíce 95 % IS	8,5 7,2; 9,9
¹ Celková odpověď byla stanovena nezávislou komisí (Independent Response Committee) s použitím pokynů NCI-WG pro CLL z roku 1996. IS – interval spolehlivosti (confidence interval)	

Zlepšení bylo rovněž demonstrováno v jednotlivých kritériích podle NCI-WG. Ta zahrnovala zlepšení týkající se celkových příznaků, lymfadenopatie, organomegalie nebo cytopenie (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Shrnutí klinického zlepšení s trváním alespoň 2 měsíce u pacientů s refrakterní CLL s abnormalitami na počátku léčby

Cílový parametr účinnosti nebo hematologický parametr ^a	Pacienti benefitující z léčby/pacienti s iniciálními abnormalitami (%)
	Pacienti rezistentní na fludarabin a alemtuzumab
Počet lymfocytů	
≥ 50 % pokles	49/71 (69)
Normalizace (≤ 4x10 ⁹ /l)	36/71 (51)
Kompletní vymizení celkových příznaků ^b	21/47 (45)
Lymfadenopatie ^c	
≥ 50 % zlepšení	51/88 (58)
Kompletní úprava	17/88 (19)
Splenomegalie	
≥ 50 % zlepšení	27/47 (57)
Kompletní úprava	23/47 (49)
Hepatomegalie	
≥ 50 % zlepšení	14/24 (58)
Kompletní úprava	11/24 (46)
Hemoglobin < 11 g/dl na počátku léčby proti > 11 g/dl po začátku	12/49 (24)
Počet krevních destiček ≤ 100x10 ⁹ /l na počátku léčby proti > 50 % zvýšení nebo > 100x10 ⁹ /l po začátku	19/50 (38)
Neutrofily < 1x10 ⁹ /l na počátku léčby proti ≥ 1,5x10 ⁹ /l	1/17 (6)
^a Vyřazení údajů pacientů od doby první transfuze, léčby erytropoetinem nebo léčby růstovými faktory. U pacientů, u kterých chybí výchozí údaje, byly za výchozí považovány poslední údaje o krevním obrazu u pacienta.	
^b Kompletní vymizení celkových příznaků (horečka, noční pocení, únava, pokles hmotnosti) definované jako přítomnost kteréhokoli příznaku na začátku léčby, ale následně bez příznaku.	
^c Lymfadenopatie hodnocená jako výsledek součinu maximálních průměrů (SPD) podle fyzikálního vyšetření.	

Přípravek Arzerra byl rovněž podáván skupině pacientů (n = 112) s lymfadenopatií (definovanou jako lymfadenopatie v případě, že alespoň 1 lymfatická uzlina byla větší než 5 cm), kteří byli rezistentní na léčbu fludarabinem. ORR přípravku Arzerra v této skupině pacientů byl 43 % (95,3 % IS: 33; 53). Medián přežití bez progresu onemocnění byl 5,5 měsíců (95 % IS: 4,6; 6,4) a medián celkové doby přežití byl 17,4 měsíců (95 % IS: 15,0; 24,0). Výskyt odpovědi na léčbu byl u pacientů, kteří byli předtím léčeni rituximabem, 38 % (95 % IS: 23; 61). U těchto pacientů bylo pozorováno rovněž srovnatelné zlepšení klinického stavu podle cílových parametrů účinnosti léčby a hematologických parametrů upřesněných výše, a to u pacientů rezistentních jak na léčbu fludarabinem, tak na léčbu alemtuzumabem.

Navíc byla provedena studie s podáváním přípravku Arzerra skupině pacientů (n = 16), kteří netolerovali léčbu fludarabinem nebo alemtuzumabem. Celkový výskyt léčebné odpovědi na farmakoterapii přípravkem Arzerra byl 63 % (95,3 % IS: 35; 85).

V otevřené, randomizované, dvouramenné studii (OMB114242) provedené u pacientů s CLL s lymfadenopatií refrakterní k fludarabinu, u kterých došlo k selhání nejméně 2 předchozích terapií (n = 122) byla porovnávána monoterapie přípravkem Arzerra (n = 79) s terapií podle volby lékaře (n = 43). V primárním cílovém parametru PFS hodnoceném nezávislou komisí (IRC) nebyl statisticky významný rozdíl (5,4 vs. 3,6 měsíců, HR = 0,79, p = 0,27). PFS v rameni s přípravkem Arzerra v monoterapii byl srovnatelný s výsledky pozorovanými při monoterapii přípravkem Arzerra ve studii Hx-CD20-406.

Studie zaměřená na hledání dávky (Hx-CD20-402) byla provedena u 33 pacientů s relabující nebo refrakterní CLL. Medián věku pacientů byl 61 let (rozmezí: 27 až 82 let), většina byli muži (58 %) a všichni byli běloši. Léčba přípravkem Arzerra (podávaným v infuzi 1x týdně 4 po sobě následující týdny) vedla k 50 % výskytu objektivní odpovědi ve skupině s nejvyšší dávkou (1. dávka: 500 mg, 2., 3., a 4. dávka 2000 mg) a zahrnovala 12 pacientů s parciální remisí a jednoho s nodulární parciální remisí. Ve skupině s nejvyšší dávkou byl medián doby do progresu 15,6 týdnů (95 % IS: 15; 22,6) v analýze všech pacientů a 23 týdnů (IS: 20; 31) u pacientů reagujících na léčbu. Trvání odpovědi bylo 16 týdnů (IS: 13; 19) a čas do další léčby CLL byl 52,4 týdnů (IS: 36,9; nelze stanovit).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Arzerra u všech podskupin pediatrické populace s chronickou lymfatickou leukémií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celkově byla farmakokinetika ofatumumabu shodná ve všech indikacích, ať už byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem nebo chlorambucilem. Ofatumumab měl nelineární farmakokinetiku spojenou s postupně klesající clearancí.

Absorpce

Přípravek Arzerra je podáván prostřednictvím intravenózní infuze, proto se absorpce neuplatňuje.

Distribuce

Ofatumumab má malý distribuční objem, s průměrnou hodnotou V_{ss} v rozmezí od 1,7 do 8,1 litru ve všech studiích, bez ohledu na dávku nebo počet infuzí.

Biotransformace

Ofatumumab je protein, jehož očekávaná cesta metabolismu je degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny vřadypřítomnými proteolytickými enzymy. Klasické studie biotransformace nebyly provedeny.

Eliminace

Ofatumumab je eliminován dvěma způsoby: na cíli nezávislá cesta jako u dalších IgG molekul a cílem-mediovaná cesta, která souvisí s vazbou na B buňky. Po první infuzi ofatumumabu následuje rychlá a setrvalá deplece $CD20^+$ B buněk, která vede ke snížení počtu $CD20^+$ buněk dostupných pro protilátky z následující infuze. Výsledkem je velmi nízká hodnota clearance ofatumumabu a významně vyšší hodnoty $t_{1/2}$ po následných infuzích v porovnání s úvodní infuzí. Po opakovaných týdenních infuzích stoupaly hodnoty AUC a C_{max} více, než by se dalo očekávat podle kumulace odvozené na základě údajů získaných z první infuze.

Hlavní farmakokinetické parametry ofatumumabu v monoterapii nebo v kombinaci jsou shrnuty v Tabulce 5.

Tabulka 5 Farmakokinetické parametry ofatumumabu (geometrický průměr)

Populace (léčba)	Dávkovací režim	Cyklus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _½ (dny)
Refrakterní CLL (ofatumumab)	1. infuze (300 mg)	Cyklus 1	61,4			
	2000 mg: 8 týdenních infuzí následované 4 měsíčními infuzemi	12. dávka	827	166000	12,1	11,5
Dříve neléčení pacienti (ofatumumab + chlorambucil)	1. infuze (300 mg)	Cyklus 1	51,8	2620		
	1000 mg měsíční infuze	Cyklus 4	285	65100	15,4	18,5
Relabující CLL (ofatumumab + FC)	1. infuze (300 mg)	Cyklus 1	61,4	3560		
	1000 mg 8. den 1. cyklu následované 1000 mg měsíční infuze	Cyklus 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Cyklus, jehož farmakokinetické parametry jsou uvedeny v této tabulce.

C_{max}: maximální koncentrace ofatumumabu na konci infuze, AUC: expozice ofatumumabu po dobu dávkování, CL: clearance ofatumumabu po opakovaných dávkách, T_½: terminální poločas
Čísla zaokrouhlená na tři významná místa

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let)

Neprokázalo se, že by věk byl významným faktorem, který by ovlivňoval farmakokinetiku ofatumumabu ve zkřížené analýze farmakokinetiky populací pacientů ve věku od 21 do 87 let.

Pediatriká populace

U pediatrikých pacientů nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice.

Pohlaví

Pohlaví mělo ve zkřížených populačních analýzách jen mírný vliv (12 %) na centrální distribuční objem ofatumumabu, u pacientek (48 % pacientů byli muži, 52 % byly ženy) byly pozorovány vyšší hodnoty C_{max} a AUC; tyto účinky se nepovažují za klinicky významné a nevycházejí z nich žádná doporučení pro dávkování.

Porucha funkce ledvin

Bylo zjištěno, že počáteční vypočtená clearance kreatininu nebyla významným faktorem, který by měl vliv na farmakokinetiku ofatumumabu ve zkřížených analýzách populací u pacientů s vypočítanými hodnotami clearance kreatininu v rozmezí od 26 do 287 ml/min. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou k dispozici pouze omezené farmakokinetické údaje.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie hodnotící vliv poruchy funkce jater. Molekuly IgG1, jako je ofatumumab, jsou odbourávány všudypřítomnými proteolytickými enzymy, které nejsou vázány na jaterní tkáň, proto není pravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly účinek na eliminaci ofatumumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje neukazují na žádné zvláštní riziko pro člověka.

Intravenózní a subkutánní podání opicím vedlo k očekávané depenci počtu periferních B buněk i B buněk lymfoidních tkání bez dalších toxikologických nálezů. Podle předpokladu byl zaznamenán pokles humorální imunitní odpovědi IgG na klíčovou část hemocyaninu, ale nebyly prokázány žádné účinky na reakci hypersenzitivity opožděného typu. U několika zvířat došlo ke zvýšené destrukci červených krvinek, která se pravděpodobně objevila jako následek obalení červených krvinek opicí protilátkami proti léku. U těchto opic bylo pozorováno odpovídající zvýšení počtu retikulocytů, což ukazovalo na regenerační odpověď kostní dřeně.

Intravenózní podání ofatumumabu březím opicím druhu cynomolgus (makak) v dávce 100 mg/kg jednou týdně od 20. dne do 50. dne gestace nezpůsobilo mateřskou ani fetální toxicitu ani teratogenitu. Na konci organogeneze (48. den gestace) odpovídala expozice (AUC_{inf}) ofatumumabu 0,46 až 3,6-násobku expozice u lidí po 8. infuzi maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) 2000 mg. Stý den gestace byla pozorována deplece B buněk odpovídající farmakologické aktivitě ofatumumabu v pupečnickové krvi plodu a fetální tkáni sleziny. Ve srovnání s kontrolními hodnotami se hmotnosti sleziny snížily přibližně o 15 % u nízkodávkové skupiny a o 30 % u vysokodávkové skupiny. Studie pre- a postnatálního vývoje nebyly provedeny. Postnatální úprava proto nebyla demonstrována.

Protože ofatumumab je monoklonální protilátka, studie genotoxicity a kancerogenity nebyly s ofatumumabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Trihydrát octanu sodného (E262)
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E433)
Dihydrát dinatrium-edetátu (E386)
Kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička

3 roky.

Naředěný infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla typu I s bromobutylovou zátkou a hliníkovou pertlí obsahující 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Přípravek Arzerra je dostupný v balení po 3 injekčních lahvičkách.

Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla typu I s bromobutylovou zátkou a hliníkovou pertlí obsahující 50 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Přípravek Arzerra je dostupný v balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ředění

Přípravek Arzerra koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje konzervační látky, proto by ředění mělo být prováděno za aseptických podmínek. Naředěný roztok pro infuzi musí být použit do 24 hodin od přípravy. Jakýkoli zbývající naředěný roztok musí být po tomto čase zlikvidován.

Před naředěním přípravku Arzerra

Zkontrolujte koncentrát přípravku Arzerra na přítomnost jakýchkoli částic a změny barvy před jeho naředěním. Ofatumumab má být bezbarvý až světle žlutý roztok. Neužívejte koncentrát přípravku Arzerra, pokud je přítomná jakákoli změna barvy.

Netřeste lahvičkou s ofatumumabem při této kontrole.

Jak roztok pro infuzi naředit

Koncentrát přípravku Arzerra se musí před podáním naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), a to za použití aseptické techniky.

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

300 mg dávka: Použijte 3 lahvičky (15 ml celkově, 5 ml v jedné lahvičce)

- Odeberte a znehodnoťte 15 ml z vaku s 1000 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- Odeberte 5 ml ofatumumabu z každé ze 3 lahviček a aplikujte je do 1000 ml vaku,
- Neprotřepávejte; zamíchejte roztok opatrným převrácením vaku.

Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok

1000 mg dávka: Použijte 1 lahvičku (50 ml celkem, 50 ml v jedné lahvičce)

- Odeberte a znehodnoťte 50 ml z vaku s 1000 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- Odeberte 50 ml ofatumumabu z lahvičky a aplikujte je do 1000 ml vaku,
- Neprotřepávejte; zamíchejte roztok opatrným převrácením vaku.

2000 mg dávka: Použijte 2 lahvičky (100 ml celkem, 50 ml v jedné lahvičce)

- Odeberte a znehodnoťte 100 ml z vaku s 1000 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- Odeberte 50 ml ofatumumabu z každé ze 2 lahviček a aplikujte je do 1000 ml vaku,
- Neprotřepávejte; zamíchejte roztok opatrným převrácením vaku.

Jak podávat naředěný roztok

Přípravek Arzerra nesmí být podáván jako intravenózní bolus. Podává se prostřednictvím intravenózní infuzní pumpy.

Infuze musí být podána do 24 hodin od přípravy roztoku. Jakýkoli nepoužitý roztok musí být po uplynutí tohoto času znehodnocen.

Přípravek Arzerra nesmí být smíchán, nebo podáván infuzí s dalšími léčivými přípravky nebo intravenózními roztoky. Propláchněte linku před a po podání ofatumumabu injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), abyste se tohoto vyvarovali.

Dříve neléčená CLL a relabující CLL

První infuzi podávejte po dobu minimálně 4,5 hodiny (viz bod 4.2) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže:

Pokud byla první infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků, zbývající infuze s dávkou 1000 mg mají být podávány po dobu minimálně 4 hodin (viz bod 4.2) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže. V případě výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků má být infuze přerušena a znovu zahájena poté, co se stav pacienta stabilizuje (další informace viz bod 4.2).

Schéma infuze

Doba od zahájení infuze (minuty)	Infuze 1	Následující infuze*
	Rychlost infuze (ml/h)	Rychlost infuze (ml/h)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400

*Pokud byla předchozí infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků souvisejících s infuzí. Pokud se objevily jakékoli nežádoucí účinky související s infuzí, má být infuze přerušena a znovu zahájena, jakmile je stav pacienta stabilizovaný (viz bod 4.2 SmPC).

Refrakterní CLL

První a druhou infuzi podávejte po dobu minimálně 6,5 hodiny (viz bod 4.2) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže:

Pokud byla druhá infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků, zbývající infuze (3 - 12) mají být podávány po dobu minimálně 4 hodin (viz bod 4.2) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže. V případě výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků by měla být infuze přerušena a znovu zahájena poté, co se stav pacienta stabilizuje (další informace viz bod 4.2).

Schéma infuze

Doba od zahájení infuze (minuty)	Infuze 1 a 2	Infuze 3* až 12
	Rychlost infuze (ml/h)	Rychlost infuze (ml/h)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Pokud je druhá infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků souvisejících s infuzí. Pokud se objevily jakékoli nežádoucí účinky související s infuzí, má být infuze přerušena a znovu zahájena, jakmile je stav pacienta stabilizovaný (viz bod 4.2).

Pokud se objeví jakékoli nežádoucí účinky, rychlost infuze je třeba zpomalit (viz bod 4.2).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/10/625/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 17. února 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ SARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek již není registrován

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Lonza Biologics plc.
228 Bath Road
Slough Berks SL1 4DX
Velká Británie

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Spojené státy americké

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL 12 8DT
Velká Británie

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Velká Británie

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
ofatumumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ofatumumabum 20 mg.
Jedna injekční lahvička obsahuje ofatumumabum 100 mg v 5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: arginin, natrium-acetát (E262), chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), dihydrát dinatrium-edetátu (E386), kyselina chlorovodíková (E507), voda na injekci. Viz příbalová informace pro více informací.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/5 ml

3 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu.

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/625/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Arzerra 100 mg sterilní koncentrát
ofatumumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok
ofatumumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ofatumumabum 20 mg.
Jedna injekční lahvička obsahuje ofatumumabum 1000 mg v 50 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: arginin, natrium-acetát (E262), chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), dihydrát dinatrium-edetátu (E386), kyselina chlorovodíková (E507), voda na injekci. Pro více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1000 mg/50 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu.
Chraňte před mrazem.
Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/625/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Arzerra 1000 mg sterilní koncentrát
ofatumumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1000 mg/50 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Arzerra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok Arzerra 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok ofatumumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než je Vám podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Arzerra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám podán přípravek Arzerra
3. Jak se přípravek Arzerra podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arzerra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Arzerra a k čemu se používá

Přípravek Arzerra obsahuje ofatumumab, který patří do skupiny léků nazývaných monoklonální protilátky.

Přípravek Arzerra je určen k léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL). CLL je zhoubné nádorové onemocnění krve, které postihuje určitý typ bílých krvinek nazývaných lymfocyty. Lymfocyty se množí velmi rychle a žijí velmi dlouho, proto je jejich počet v krvi vysoký. Toto onemocnění může rovněž ovlivnit další orgány v těle. Protilátky v přípravku Arzerra rozpoznají látky na povrchu lymfocytů a způsobí jejich smrt.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám podán přípravek Arzerra

Přípravek Arzerra Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na ofatumumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Néž je Vám podán přípravek Arzerra, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- pokud máte **onemocnění srdce,**
- pokud máte **onemocnění plic.**

Pokud si myslíte, že se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem. Při léčbě přípravkem Arzerra může být nutné provést více lékařských prohlídek.

Váš lékař může před a během léčby přípravkem Arzerra provést vyšetření ke stanovení množství iontů, např. hořčíku a draslíku, ve Vaší krvi. Lékař Vás může léčit, pokud je zjištěna nerovnováha iontů v těle.

Očkování a přípravek Arzerra

Pokud máte podstoupit jakékoli očkování, řekněte svému lékaři nebo osobě, která Vám bude vakcínu podávat, že se léčíte přípravkem Arzerra. Odpověď na očkování u Vás může být oslabená a nemusí Vás plně ochránit.

Hepatitida B

Před zahájením léčby přípravkem Arzerra by Vám měly být provedeny testy na hepatitidu B (žloutenku typu B, onemocnění jater). Pokud jste v minulosti měl(a) hepatitidu B, může přípravek Arzerra způsobit její opětovné propuknutí. Váš lékař tomu může předcházet tím, že Vám podá odpovídající antivirové léky.

Pokud máte nebo jste někdy měl(a) hepatitidu B, sdělte to svému lékaři předtím, než Vám bude přípravek Arzerra podán.

Reakce spojené s infuzí

Léky tohoto typu (monoklonální protilátky), pokud jsou aplikovány (podány) do těla, mohou způsobovat reakce spojené s infuzí. Dostanete léky, jako jsou antihistaminika (léky proti alergii), steroidy (hormony) nebo analgetika (léky proti bolesti), které pomohou tuto reakci zmírnit. Viz bod 4, 'Možné nežádoucí účinky'.

Pokud si myslíte, že jste takovou reakci měl(a) již v minulosti, řekněte to svému lékaři dříve, než Vám bude přípravek Arzerra podán.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je závažný a život ohrožující stav postihující mozek, který byl hlášen v souvislosti s podáváním léčivých přípravků podobných přípravku Arzerra. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud pociťujete ztrátu paměti, máte obtíže s myšlením, potíže s chůzí nebo pozorujete ztrátu zraku. Pokud jste tyto příznaky měl(a) v době před započatím léčby přípravkem Arzerra, **informujte svého lékaře ihned** o změnách v těchto příznacích.

Střevní obstrukce

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud máte zácpu, nafouklé břicho nebo bolest břicha. Mohly by to být příznaky ucpaní střeva, zvláště během počátečních fází Vaší léčby.

Děti a dospívající

Není známo, zda přípravek Arzerra působí u dětí a dospívajících. Proto není použití přípravku Arzerra u dětí a dospívajících doporučeno.

Další léčivé přípravky a přípravek Arzerra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i rostlinných léčivých přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Arzerra se obvykle nedoporučuje v průběhu těhotenství.

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, řekněte to svému lékaři. Lékař zváží prospěch užívání přípravku Arzerra v těhotenství pro Vás oproti riziku pro Vaše dítě.
- Používejte vhodnou metodu antikoncepce, abyste se těhotenství vyvarovala v době, kdy jste léčena přípravkem Arzerra a po dobu 12 měsíců po poslední dávce přípravku Arzerra. Poradte se se svým lékařem, pokud plánujete otěhotnět po tomto období.
- Pokud v průběhu léčby přípravkem Arzerra otěhotníte, řekněte to svému lékaři.

Není známo, zda složky přípravku Arzerra procházejí do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Arzerra a 12 měsíců po poslední dávce se kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Arzerra ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Arzerra obsahuje sodík

Přípravek Arzerra obsahuje 34,8 mg sodíku v jedné dávce 300 mg, 116 mg sodíku v jedné dávce 1000 mg a 232 mg sodíku v jedné dávce 2000 mg. Toto je potřeba vzít v úvahu u pacientů s řízenou sodíkovou dietou.

3. Jak se přípravek Arzerra podává

Jestliže máte jakékoli otázky týkající se podávání přípravku Arzerra, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry, která Vám bude infuzi podávat.

Obvyklá dávka

Obvyklá dávka přípravku Arzerra při první infuzi je 300 mg. Tato dávka bude zvýšena obvykle na 1000 mg nebo na 2000 mg u dalších infuzí.

Jak se podává

Přípravek Arzerra se podává do žíly (intravenózně) pomocí infuze v průběhu několika hodin.

Jestliže jste se dříve neléčil(a) s CLL, podstoupíte léčbu maximálně 13 infuzemi. Bude Vám podána první infuze, po které bude o 7 dní později následovat druhá infuze. Zbývající infuze Vám budou podávány jednou měsíčně, po dobu nejdéle 11 měsíců.

Jestliže jste se dříve léčil(a) s CLL, ale choroba se znovu objevila, podstoupíte léčbu maximálně 7 infuzemi. Bude Vám podána první infuze, po které bude o 7 dní později následovat druhá infuze. Zbývající infuze Vám budou podávány jednou měsíčně, po dobu nejdéle 6 měsíců.

Jestliže jste se již dříve léčil(a) s CLL, obvykle podstoupíte léčbu 12 infuzemi. Infuze Vám budou podávány jednou týdně po dobu osmi týdnů. Poté bude následovat 4 - 5týdenní pauza. Zbývající infuze se podávají jednou měsíčně po dobu následujících 4 měsíců.

Léky podávané před každou infuzí

Před každou infuzí přípravku Arzerra Vám bude podána **premedikace** – léky, které pomáhají snížit jakoukoli reakci na infuzi. To mohou být antihistaminika, steroidy a analgetika. Budete pečlivě sledován(a) a pokud se u Vás objeví jakákoli reakce, bude se léčit.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Reakce spojené s infuzí

Léky tohoto typu (monoklonální protilátky) mohou způsobovat reakce spojené s infuzí, které jsou občas závažné a mohou být příčinou úmrtí. Nejpravděpodobněji se objeví při první léčbě.

Velmi časté nežádoucí účinky související s infuzí (mohou se objevit u více než 1 osoby z 10):

- pocit nevolnosti (nauzea),
- vysoká teplota,
- kožní vyrážka,
- dušnost, kašel,
- průjem,
- nedostatek energie.

Časté nežádoucí účinky související s infuzí (mohou se objevit až u 1 osoby z 10):

- alergické reakce, občas závažné s příznaky zahrnujícími vystouplou a svědivou vyrážku (kopřivka), otok obličeje nebo úst (angioedém) způsobující ztížené dýchání a kolaps
- dušnost, zkrácený dech, tíseň (pocit tlaku) na hrudi, kašel,
- nízký krevní tlak (může způsobit závratě při vstávání),
- návaly,
- výrazné pocení,
- třes a zimnice,
- zrychlená srdeční frekvence,
- bolest hlavy,
- bolest zad,
- vysoký krevní tlak,
- bolest nebo podráždění v krku,
- ucpaný nos.

Méně časté příznaky reakce spojené s infuzí (mohou se objevit až u 1 osoby ze 100):

- anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku s příznaky zahrnujícími dušnost nebo ztížené dýchání, sípání nebo kašel, točení hlavy, závrať, změny úrovně vědomí, hypotenze, s nebo bez generalizovaného svědění, zčervenání kůže, otok v obličeji a/nebo hrdle, modré zbarvení rtů, jazyka nebo kůže,
- tekutina v plicích (edém plic) způsobující ztížené dýchání,
- pomalý srdeční rytmus,
- modré zbarvení rtů a končetin (možné příznaky hypoxie)

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků, řekněte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit u více než 1 osoby z 10:

- časté infekce, horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcí,
- horečka, kašel, ztížené dýchání, sípání, možné příznaky infekce plic nebo dýchacích cest včetně pneumonie (zápal plic),
- bolest v krku, pocit tlaku nebo bolesti ve tvářích a na čele, infekce ucha, nosu nebo krku.

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou objevit v krevních testech:

- nízký počet bílých krvinek (neutropenie),
- nízký počet červených krvinek (anemie).

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit až u 1 osoby z 10:

- horečka nebo naopak velmi nízká tělesná teplota, bolest na hrudníku, dušnost nebo zrychlené dýchání, třes, zimnice, zmatenost, závrať, snížené močení a rychlý srdeční tep (možné příznaky infekce v krvi),
- obtížné močení a bolest při močení, časté nutkání na močení, infekce močových cest,
- pásový opar, opar (možné příznaky herpetické infekce, která může být potenciálně závažná).

Časté nežádoucí účinky, které se mohou objevit v krevních testech:

- nízký počet krevních destiček v krvi (buňky, které pomáhají srážení krve).

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit až u 1 osoby ze 100:

- zablokování střeva, které můžete vnímat jako bolest břicha.
 - Pokud u Vás přetrvává bolest břicha, **vyhledejte co nejdříve svého lékaře.**
- žlutá kůže a oči, pocit na zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč (možné příznaky infekce nebo reaktivace viru hepatitidy B).
- ztráta paměti, problémy s myšlením a obtížná chůze nebo ztráta zraku (možné příznaky progresivní multifokální leukoencefalopatie).
- zvýšení hladin draslíku, fosfátu a kyseliny močové v krvi, což může způsobit potíže s ledvinami (syndrom lýzy tumoru).
Příznaky tohoto onemocnění zahrnují:
 - sníženou tvorbu moči,
 - svalové křeče.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **vyhledejte co nejdříve svého lékaře.**

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- poruchy srážlivosti krve,
- selhání tvorby červených a bílých krvinek v kostní dřeni.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Arzerra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný infuzní roztok uchovávejte mezi 2 °C až 8 °C a použijte do 24 hodin. Jakýkoli nespotřebovaný infuzní roztok musí být za 24 hodin od přípravy vyřazen.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arzerra obsahuje

- Léčivou látkou je ofatumumabum. Jeden ml koncentrátu obsahuje ofatumumabum 20 mg.
- Pomocnými látkami jsou arginin, trihydrát octanu sodného (E262), chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), dihydrát dinatrium-edetátu (E386), kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH), voda na injekci (viz "Přípravek Arzerra obsahuje sodík" v bodě 2).

Jak přípravek Arzerra vypadá a co obsahuje toto balení

Arzerra je bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok.

Přípravek **Arzerra 100 mg** je dostupný v balení obsahujícím 3 injekční lahvičky. Každá skleněná injekční lahvička je uzavřena gumovou zátkou a hliníkovou pertlí a obsahuje 5 ml koncentrátu (100 mg ofatumumabu).

Přípravek **Arzerra 1000 mg** je dostupný v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku. Každá skleněná injekční lahvička je uzavřena gumovou zátkou a hliníkovou pertlí a obsahuje 50 ml koncentrátu (1000 mg ofatumumabu).

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

Výrobce

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Velká Británie

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Velká Británie

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Norimberk, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1) Před naředěním přípravku Arzerra

Zkontrolujte přítomnost jakýchkoli částic a změnu zbarvení koncentráту přípravku Arzerra před jeho naředěním. Ofatumumab má být bezbarvý až světle žlutý roztok. Neužívejte koncentrát přípravku Arzerra, pokud je přítomná jakákoli změna barvy.

Netřeste lahvičkou s ofatumumabem při této kontrole.

2) Jak roztok pro infuzi naředit

Koncentrát přípravku Arzerra se musí před podáním naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), a to za použití aseptické techniky.

300 mg dávka - Použijte tři lahvičky 100 mg/5 ml (15 ml celkově, 5 ml v jedné lahvičce)

- Odeberte a znehodnoťte 15 ml z vaku s 1000 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- Odeberte 5 ml ofatumumabu z každé ze tří 100 mg lahviček a aplikujte je do 1000 ml vaku,
- Neprotřepávejte; zamíchejte roztok opatrným převrácením vaku.

1000 mg dávka - Použijte jednu lahvičku 1000 mg/50 ml (50 ml celkem, 50 ml v jedné lahvičce)

- Odeberte a znehodnoťte 50 ml z vaku s 1000 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- Odeberte 50 ml ofatumumabu z 1000 mg lahvičky a aplikujte je do 1000 ml vaku,
- Neprotřepávejte; zamíchejte roztok opatrným převrácením vaku.

2000 mg dávka - Použijte dvě lahvičky 1000 mg/50 ml (100 ml celkem, 50 ml v jedné lahvičce)

- Odeberte a znehodnoťte 100 ml z vaku s 1000 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- Odeberte 50 ml ofatumumabu z každé ze dvou 1000 mg lahviček a aplikujte je do 1000 ml vaku,
- Neprotřepávejte; zamíchejte roztok opatrným převrácením vaku.

3) Jak podávat naředěný roztok

Přípravek Arzerra nesmí být podáván jako intravenózní bolus. Podává se prostřednictvím intravenózní infuzní pumpy.

Infuze musí být podána do 24 hodin od přípravy roztoku. Jakýkoli nepoužitý roztok musí být po uplynutí tohoto času znehodnocen.

Přípravek Arzerra nesmí být smíchán ani podáván infuzí s dalšími léčivými přípravky nebo intravenózními roztoky. Před a po podání ofatumumabu propláchněte linku infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), abyste se tohoto vyvarovali.

Dříve neléčená CLL a relabující CLL:

První infuzi podávejte po dobu minimálně 4,5 hodiny (viz bod 4.2 SmPC) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže:

Pokud byla první infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků, zbývající infuze s dávkou 1000 mg mají být podávány po dobu minimálně 4 hodin (viz bod 4.2 SmPC) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže. V případě výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků má být infuze přerušena a znovu zahájena poté, co se stav pacienta stabilizuje (viz bod 4.2 Souhrnu informací o přípravku).

Schéma infuze

Doba od zahájení infuze (minuty)	Infuze 1	Následující infuze*
	Rychlost infuze (ml/h)	Rychlost infuze (ml/h)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400

*Pokud byla předchozí infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků souvisejících s infuzí. Pokud se objevily jakékoli nežádoucí účinky související s infuzí, má být infuze přerušena a znovu zahájena, jakmile je stav pacienta stabilizovaný (viz bod 4.2 SmPC).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Refrakterní CLL:

První a druhou infuzi podávejte po dobu minimálně 6,5 hodiny (viz bod 4.2 SmPC) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže:

Pokud byla druhá infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků, zbývající infuze (3 - 12) mohou být podávány po dobu minimálně 4 hodin (viz bod 4.2 SmPC) prostřednictvím periferního žilního přístupu nebo dlouhodobým žilním katetrem podle schématu níže. V případě výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků má být infuze přerušena a znovu zahájena poté, co se stav pacienta stabilizuje (viz bod 4.2 Souhrnu informací o přípravku).

Schéma infuze

Doba od zahájení infuze (minuty)	Infuze 1 a 2	Infuze 3* až 12
	Rychlost infuze (ml/h)	Rychlost infuze (ml/h)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Pokud byla druhá infuze dokončena bez závažných nežádoucích účinků souvisejících s infuzí. Pokud se objevily jakékoli nežádoucí účinky související s infuzí, má být infuze přerušena a znovu zahájena, jakmile je stav pacienta stabilizovaný (viz bod 4.2 SmPC).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.