

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 20 mg ofatumumab.

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 100 mg ofatumumab in 5 ml.

Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 1000 mg ofatumumab in 50 ml.

Ofatumumab is een humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd in een recombinante muizen- of rattencellijn (NS0).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 34,8 mg natrium per 300 mg dosering, 116 mg natrium per 1000 mg dosering en 232 mg natrium per 2000 mg dosering.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEDEGENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL)

Arzerra in combinatie met chloorambucil of bendamustine is geïndiceerd voor de behandeling van CLL bij volwassen patiënten die voor deze aandoening niet eerder behandeld zijn en die niet in aanmerking komen voor een behandeling gebaseerd op fludarabine.

Zie rubriek 5.1 voor nadere informatie.

Recidief CLL

Arzerra is geïndiceerd in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide voor de behandeling van volwassen patiënten met recidief CLL.

Zie rubriek 5.1 voor nadere informatie.

Refractaire CLL

Arzerra is geïndiceerd voor de behandeling van CLL bij volwassen patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab.

Zie rubriek 5.1 voor nadere informatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Arzerra moet worden toegediend onder het directe toezicht van een arts die ervaring heeft met het toedienen van oncologische therapie en in een omgeving waarin volledige faciliteiten voor reanimatie direct beschikbaar zijn.

Controle

Tijdens de toediening van ofatumumab dienen patiënten goed gecontroleerd te worden op het optreden van infusiegerelateerde reacties, waaronder het cytokinenvrijgavesyndroom (*cytokine release syndrome*), voornamelijk tijdens de eerste infusie.

Premedicatie

Patiënten moeten de volgende premedicatie krijgen 30 minuten tot 2 uur voor de start van elk infuus met Arzerra, volgens de onderstaande doseringsschema's:

Premedicatieschema voor Arzerra

	Eerder onbehandelde CLL of recidief CLL		Refractaire CLL			
Infusienummer	1 en 2	3 tot n*	1 en 2	3 tot 8	9	10 tot 12
Intraveneus corticosteroid (prednisolon of een equivalent)	50 mg	0 tot 50 mg**	100 mg	0 tot 100 mg**	100 mg	50 tot 100 mg***
Oraal paracetamol (acetaminofen)	1000 mg					
Orale of intraveneuze antihistamine	Difenhydramine 50 mg of cetirizine 10 mg (of een equivalent)					
*Tot 13 infusies bij eerder onbehandelde CLL; tot 7 infusies bij recidief CLL. **Corticosteroid mag ofwel verminderd ofwel achterwege gelaten worden voor volgende infusies naar het inzicht van de arts, indien er geen ernstige infusiegerelateerde bijwerking optrad bij de voorgaande infusie(s). ***Corticosteroid mag verminderd worden voor volgende infusies naar het inzicht van de arts, indien er geen ernstige infusiegerelateerde bijwerking optrad bij de voorgaande infusie(s).						

Dosering

Eerder onbehandelde CLL

Voor eerder onbehandelde CLL is de aanbevolen dosering en het aanbevolen behandelingschema:

- Cyclus 1: 300 mg op dag 1, 1 week later gevolgd door 1000 mg op dag 8
- Volgende cycli (tot de beste respons wordt bereikt of gedurende maximaal 12 cycli): 1000 mg op dag 1, elke 28 dagen.

Elke cyclus duurt 28 dagen en wordt gerekend vanaf dag 1 van de cyclus.

De beste respons is een klinische respons die met 3 additionele behandelcycli niet verbeterde.

Recidief CLL

Voor recidief CLL is de aanbevolen dosering en het aanbevolen behandelingschema:

- Cyclus 1: 300 mg op dag 1, 1 week later gevolgd door 1000 mg op dag 8
- Volgende cycli (gedurende maximaal 6 cycli in totaal): 1000 mg op dag 1, elke 28 dagen.

Elke cyclus duurt 28 dagen en wordt gerekend vanaf dag 1 van de cyclus.

Eerder onbehandelde CLL en recidief CLL

Eerste infusie

De initiële snelheid van de eerste infusie met Arzerra moet 12 ml/uur zijn. Tijdens de infusie dient de snelheid elke 30 minuten te worden verhoogd tot een maximum van 400 ml/uur (zie rubriek 6.6). Indien een infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen gedurende de infusie, zie onderstaande rubriek “Dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling na infusiegerelateerde bijwerkingen”.

Volgende infusies

Als de voorgaande infusie(s) is (zijn) afgerond zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen, dan kunnen de volgende infusies worden gestart met een snelheid van 25 ml/uur en moet de snelheid elke 30 minuten worden verhoogd tot maximaal 400 ml/uur (zie rubriek 6.6). Indien een infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen gedurende de infusie, zie onderstaande rubriek “Dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling na infusiegerelateerde bijwerkingen”.

Dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling na infusiegerelateerde bijwerkingen

In het geval van een lichte of matige bijwerking moet de infusie onderbroken worden en zodra de toestand van de patiënt stabiel is, opnieuw gestart worden met de helft van de infusiesnelheid ten tijde van de onderbreking. Indien de infusiesnelheid niet verhoogd was na de startsnelheid van 12 ml/uur voordat de infusie werd onderbroken vanwege een bijwerking, dan moet de infusie opnieuw worden gestart met 12 ml/uur, de standaard startinfusiesnelheid. De infusiesnelheid kan verder verhoogd worden volgens de standaardprocedures, naar het inzicht van de arts en afhankelijk van de verdraagbaarheid voor de patiënt (zonder een verdubbeling van de snelheid elke 30 minuten te overschrijden).

In het geval van een ernstige bijwerking moet de infusie onderbroken worden en opnieuw gestart worden met 12 ml/uur wanneer de toestand van de patiënt stabiel is. De infusiesnelheid kan verder verhoogd worden volgens de standaardprocedures, naar het inzicht van de arts en afhankelijk van de verdraagbaarheid voor de patiënt (zonder een verhoging van de snelheid elke 30 minuten te overschrijden).

Arzerra moet definitief gestopt worden bij patiënten die een anafylactische reactie ontwikkelen op het geneesmiddel.

Refractaire CLL

De aanbevolen dosering en het aanbevolen behandelingschema is 12 doses toegediend als volgt:

- 300 mg op dag 1, één week later gevolgd door
- wekelijks 2000 mg (7 doses: infusies 2 tot 8), 4-5 weken later gevolgd door
- 2000 mg elke 28 dagen (4 doses: infusies 9 tot 12)

Eerste en tweede infusies

De startsnelheid van de eerste en tweede infusie met Arzerra dient 12 ml/uur te zijn. Tijdens de infusie dient de snelheid elke 30 minuten verhoogd te worden tot maximaal 200 ml/uur (zie rubriek 6.6). Indien een infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen gedurende de infusie, zie onderstaande rubriek “Dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling na infusiegerelateerde bijwerkingen”.

Volgende infusies

Als de voorgaande infusie(s) is (zijn) afgerond zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen, dan kunnen de volgende infusies worden gestart met een snelheid van 25 ml/uur en moet de snelheid elke 30 minuten worden verhoogd tot maximaal 400 ml/uur (zie rubriek 6.6). Indien een infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen gedurende de infusie, zie onderstaande rubriek “Dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling na infusiegerelateerde bijwerkingen”.

Dosisaanpassing en opnieuw starten van de behandeling na infusiegerelateerde bijwerkingen

In het geval van een lichte of matige bijwerking moet de infusie onderbroken worden en zodra de toestand van de patiënt stabiel is, opnieuw gestart worden met de helft van de infusiesnelheid ten tijde van de onderbreking. Indien de infusiesnelheid niet was verhoogd na de startsnelheid van 12 ml/uur voordat de infusie werd onderbroken vanwege een bijwerking, dan moet de infusie opnieuw worden gestart met 12 ml/uur, de standaard startinfusiesnelheid. De infusiesnelheid kan verder verhoogd worden volgens de standaardprocedures, naar het inzicht van de arts en de verdraagbaarheid voor de patiënt (zonder een verdubbeling van de snelheid elke 30 minuten te overschrijden).

In het geval van een ernstige bijwerking moet de infusie onderbroken worden en opnieuw gestart worden met 12 ml/uur zodra de toestand van de patiënt stabiel is. De infusiesnelheid kan verder verhoogd worden volgens de standaardprocedures, naar het inzicht van de arts en de verdraagbaarheid voor de patiënt (zonder een verhoging van de snelheid elke 30 minuten te overschrijden).

Arzerra moet definitief gestopt worden bij patiënten die een anafylactische reactie ontwikkelen op het geneesmiddel.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Arzerra bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het niet aanbevolen Arzerra te gebruiken in deze patiëntenpopulatie.

Ouderen

Er zijn geen aanzienlijke verschillen gerelateerd aan leeftijd waargenomen in veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.1). Gebaseerd op de beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsinformatie bij ouderen is er geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met Arzerra bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring >30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met Arzerra bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Het is echter onwaarschijnlijk dat patiënten met een verminderde leverfunctie een dosisaanpassing nodig zullen hebben (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Arzerra is bestemd voor intraveneuze infusie en dient verdund te worden voorafgaand aan toediening. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusiegerelateerde reacties

Intraveneus toegediend ofatumumab is in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties. Deze reacties kunnen resulteren in tijdelijke onderbreking of staken van de behandeling. Premedicatie geeft minder infusiegerelateerde reacties, maar ze kunnen desondanks wel voorkomen, voornamelijk tijdens de eerste infusie. Infusiegerelateerde reacties kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot: anafylactische gebeurtenissen, bronchospasmen, hartaandoeningen (zoals myocardischemie/infarct, bradycardie), koude rillingen/rigors, hoesten, cytokinenvrijgavesyndroom, diarree, dyspneu, vermoeidheid, overmatig blozen, hypertensie, hypotensie, misselijkheid, pijn, pulmonaal oedeem, pruritus, pyrexie, rash en urticaria. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties resulteren in overlijden. Zelfs met premedicatie zijn er ernstige reacties, waaronder het cytokinenvrijgavesyndroom gemeld na gebruik van ofatumumab. In geval van een ernstige infusiegerelateerde reactie dient de infusie met Arzerra onmiddellijk te worden onderbroken en dient symptomatische behandeling te worden gestart (zie rubriek 4.2).

Indien er een anafylactische reactie optreedt, moet Arzerra onmiddellijk en definitief gestopt worden en moet een gepaste medische behandeling gestart worden.

Infusiegerelateerde reacties komen vooral voor gedurende de eerste infusie en hebben de neiging te verminderen met de volgende infusies. Patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde longfunctie kunnen een groter risico lopen op pulmonale complicaties door ernstige reacties en dienen tijdens de infusie met Arzerra nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Tumorlysisyndroom

Bij patiënten met CLL kan het tumorlysisyndroom (TLS) optreden bij het gebruik van Arzerra. Risicofactoren voor TLS zijn onder meer een hoge last van de tumor, hoge concentraties circulerende cellen ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hypovolemie, nierinsufficiëntie en een verhoogde urinezuurspiegel en een verhoogde lactaatdehydrogenasespiegel voorafgaand aan de behandeling. Behandeling van TLS bestaat onder meer uit het corrigeren van de elektrolytenafwijkingen, het controleren van de nierfunctie, handhaving van de vloeistofbalans en ondersteunende zorg.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) die overlijden tot gevolg hadden, zijn gerapporteerd bij CLL- patiënten die cytotoxische farmacotherapie kregen, waaronder ofatumumab. De diagnose PML dient bij iedere patiënt die Arzerra gebruikt te worden overwogen, indien zij nieuwe neurologische tekenen en symptomen ontwikkelen of wanneer sprake is van verandering van reeds bestaande neurologische tekenen en symptomen. Indien de diagnose PML wordt vermoed, dient de behandeling met Arzerra te worden gestaakt en dient te worden overwogen of doorverwijzing naar een neuroloog noodzakelijk is.

Vaccinaties

De veiligheid van en het vermogen om een primaire of een anamnesticke reactie te krijgen op immunisatie met levende verzwakte of geïnactiveerde vaccins tijdens de behandeling met ofatumumab zijn niet onderzocht. De respons op de vaccinatie zou verminderd moeten zijn in geval van B-celdepletie. Vanwege het risico op infectie dient de toediening van levende verzwakte vaccins te worden vermeden tijdens en na de behandeling met ofatumumab totdat de B-celtellingen zich genormaliseerd hebben. Er dient een afweging te worden gemaakt van het risico en de voordelen van vaccinatie van patiënten tijdens de behandeling met Arzerra.

Hepatitis B

Bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die zijn geclassificeerd als CD20-gerichte cytolytische antilichamen, waaronder Arzerra, is infectie en reactivatie van het hepatitis B-virus opgetreden. Dit resulteerde in sommige gevallen in zich snel uitbreidende hepatitis, leverfalen en overlijden. Er zijn gevallen gemeld bij patiënten die hepatitis-B-oppervlakte-antigeen-(HBsAg)-positief zijn en ook bij patiënten die hepatitis-B-kern-antilichaam (anti-HBc)-positief zijn maar HBsAg-negatief. Reactivatie is ook voorgekomen bij patiënten bij wie het lijkt of de hepatitis B-infectie is verdwenen (bijv. HBsAg-negatief, anti-HBc-positief en hepatitis-B-oppervlakte-antilichaam (anti-HBs)-positief).

HBV-reactivatie wordt gedefinieerd als een plotselinge toename in de HBV-replicatie die zich manifesteert als een snelle toename in het serum-HBV-DNA-gehalte of de detectie van HBsAg bij een persoon die eerder HBsAg-negatief en anti-HBc-positief was. Reactivatie van HBV-replicatie wordt vaak gevolgd door hepatitis, bijvoorbeeld een toename in transaminasewaarden en, in ernstige gevallen, een toename in de bilirubinewaarden, leverfalen en overlijden.

Alle patiënten moeten worden gescreend op HBV-infectie via meting van het HBsAg en anti-HBc voordat met de Arzerra-behandeling gestart wordt. Voor patiënten die verschijnselen vertonen van een eerdere (HBsAg-negatief, anti-HBc-positief) hepatitis-B-infectie moet een arts worden geraadpleegd die ervaren is in de behandeling van hepatitis B voor het controleren en starten van de HBV-antivirale behandeling. De behandeling met Arzerra mag niet worden gestart bij patiënten met bewijs van een aanwezige hepatitis B-infectie (HBsAg-positief) totdat de infectie afdoende is behandeld.

Patiënten met een aangetoonde eerdere HBV-infectie moeten worden gecontroleerd op klinische en laboratoriaanwijzingen van hepatitis of HBV-activatie tijdens de behandeling en gedurende 6-12 maanden na de laatste infusie met Arzerra. HBV-activatie is gemeld tot 12 maanden na het beëindigen van de behandeling. Het beëindigen van de HBV-antivirale behandeling moet worden besproken met artsen die zijn gespecialiseerd in het behandelen van hepatitis B.

Bij patiënten die een reactivatie van HBV ontwikkelen tijdens de behandeling met Arzerra moet de toediening van Arzerra en van alle overige gelijktijdig toegediende chemotherapeutische middelen onmiddellijk worden onderbroken, en moet een passende behandeling worden gestart. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid van het hervatten van de toediening van Arzerra bij patiënten die een HBV-activatie ontwikkelen. Voor patiënten bij wie de HBV-activatie weer is beëindigd, moet het hervatten van het gebruik van Arzerra worden besproken met artsen die zijn gespecialiseerd in het behandelen van hepatitis B.

Cardiovasculair

Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd. De behandeling met Arzerra moet worden gestaakt bij patiënten die ernstige of levensbedreigende hartaritmie krijgen.

Het effect van meerdere doses Arzerra op het QTc-interval werd beoordeeld in een gepoolde analyse van drie open-label-studies bij patiënten met CLL (n=85). Er werden toenames boven 5 msec waargenomen in de mediane/gemiddelde QT/QTc-intervallen in de gepoolde analyse. Er werden geen grote veranderingen (d.w.z. >20 milliseconden) in het gemiddelde QTc-interval waargenomen. Geen van de patiënten had een QTc-toename >500 msec. Er werd geen concentratieafhankelijke toename van de QTc waargenomen. Er wordt aanbevolen om bij patiënten de elektrolyten zoals kalium en magnesium te controleren voor en tijdens de toediening van ofatumumab. Afwijkingen in de elektrolyten moeten worden gecorrigeerd. Het effect van ofatumumab op patiënten met verlengde QT-intervallen (bijv. verworven of aangeboren) is onbekend.

Darmobstructie

Darmobstructie is gemeld bij patiënten die anti-CD20 monoklonale antilichaamtherapie krijgen, waaronder ofatumumab. Patiënten die zich presenteren met buikpijn, vooral aan het begin van de behandeling met ofatumumab, dienen hierop onderzocht te worden en een geschikte behandeling moet worden gestart.

Laboratoriumcontrole

Cytopenieën, waaronder verlengde en uitgestelde neutropenie, zijn gemeld tijdens de behandeling met ofatumumab. Complete bloed- en bloedplaatjestellingen, inclusief neutrofielen, dienen regelmatig te worden uitgevoerd tijdens de behandeling met Arzerra en vaker bij patiënten die cytopenieën ontwikkelen.

Natriumbelasting

Dit geneesmiddel bevat 34,8 mg natrium per 300 mg dosering, 116 mg natrium per 1000 mg dosering en 232 mg natrium per 2000 mg dosering. Patiënten met een natriumarm dieet dienen hiermee rekening te houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er beperkte officiële gegevens over geneesmiddel-geneesmiddelinteracties zijn voor ofatumumab, zijn er geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen bekend. Er werden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ofatumumab en fludarabine, cyclofosfamide, bendamustine, chloorambucil of de actieve metabool hiervan, fenylazijnzuurmosterd.

De werkzaamheid van verzwakt levend of geïnactiveerd vaccin kan verminderd zijn in combinatie met ofatumumab. Vandaar dat het gelijktijdig gebruik van deze stoffen met ofatumumab dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening onvermijdbaar wordt geacht, dan dienen de risico's en de voordelen van het vaccineren van patiënten tijdens de ofatumumab-behandeling te worden afgewogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Omdat ofatumumab foetale B-celdepletie kan veroorzaken, moet effectieve anticonceptie (methoden die in minder dan 1% van de gevallen in een zwangerschap resulteren) gebruikt worden gedurende de behandeling met Arzerra en gedurende 12 maanden na de laatste dosis Arzerra. Na deze periode moet het plannen van een zwangerschap in relatie tot de onderliggende aandoening geëvalueerd worden door de behandelend arts.

Zwangerschap

Ofatumumab kan foetale B-celdepletie veroorzaken, afgaand op resultaten van dieronderzoek en het werkingsmechanisme (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen om een geneesmiddelgerelateerd risico aan te geven. Er werd geen teratogeniteit of toxiciteit bij het moederdier waargenomen in een dieronderzoek naar reproductie waarbij ofatumumab werd toegediend aan zwangere apen (zie rubriek 5.3). Ofatumumab mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend, tenzij het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Het toedienen van levende vaccins aan pasgeborenen en zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan ofatumumab moet worden vermeden tot B-celherstel optreedt (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Arzerra bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar humaan IgG wordt wel uitgescheiden in de moedermelk. Er is niet vastgesteld dat bij mensen ofatumumab tijdens de borstvoeding veilig gebruikt kan worden. De uitscheiding van ofatumumab in moedermelk is bij dieren niet onderzocht. Gepubliceerde gegevens suggereren dat consumptie van moedermelk door neonaten en zuigelingen niet resulteert in aanzienlijke absorptie van deze maternale antilichamen in de circulatie. Een risico voor pasgeborenen/zuilelingen kan niet worden uitgesloten. Tijdens de behandeling met Arzerra moet de borstvoeding worden gestaakt tot 12 maanden na behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van ofatumumab op de vruchtbaarheid bij de mens. De effecten op de vruchtbaarheid bij de vrouw en bij de man zijn niet onderzocht in dierstudies.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Arzerra op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Er worden geen schadelijke effecten verwacht op dergelijke activiteiten gezien de farmacologie van ofatumumab. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ofatumumab dienen in de afweging meegenomen te worden, als het vermogen wordt beoordeeld van de patiënt om handelingen uit te voeren die een inschatting vereisen, of die motorische of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het gehele veiligheidsprofiel van ofatumumab is gebaseerd op gegevens van 1.168 patiënten in klinische onderzoeken bij CLL (zie rubriek 5.1). Dit omvat 643 patiënten die met ofatumumab als monotherapie zijn behandeld (bij patiënten met recidief of refractair CLL) en 525 patiënten die zijn behandeld met ofatumumab in combinatie met chemotherapie (chlorambucil of bendamustine of fludarabine en cyclofosfamide).

Bijwerkingen opgesomd in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten behandeld met ofatumumab als monotherapie en met ofatumumab in combinatie met chemotherapie, worden hieronder gepresenteerd naar systeem/orgaanklasse en frequentiegroep volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie, gebruik makend van de volgende conventie: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$; zeer zelden: $\leq 1/10.000$; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<u>MedDRA Systeem/ orgaanklasse</u>	<u>zeer vaak</u>	<u>vaak</u>	<u>soms</u>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie van de lagere luchtwegen (waaronder pneumonie), infectie van de bovenste luchtwegen	sepsis (waaronder neutropenische sepsis en septische shock), herpes virusinfectie, urineweginfectie	hepatitis B-infectie en -reactivatie, progressieve multifocale leuko-encefalopathie	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	neutropenie, anemie	febriële neutropenie, trombocytopenie, leukopenie	agranulocytose, coagulopathie, rode celaplasie, lymfopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		overgevoeligheid*	anafylactische reacties (waaronder anafylactische shock)*	
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			tumorlysis-syndroom	
Hartaandoeningen		tachycardie*	bradycardie*	
Bloedvat-aandoeningen		hypotensie*, hypertensie*		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu*, hoesten*	bronchospasme*, ongemak op de borst*, orofaryngeale pijn*, nasale verstopping*	pulmonaal oedeem*, hypoxie*	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid*, diarree*		dunne darmobstructie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	rash*	urticaria*, pruritus*, overmatig blozen*		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		rugpijn*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie*, vermoeidheid*	cytokinenvrijgavesyndroom*, koude rillingen (waaronder rigors)*, hyperhidrose*		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reactie*		
* Deze gebeurtenissen zijn waarschijnlijk als infusiegerelateerde reactie aan ofatumumab toe te schrijven en treden doorgaans op na de start van de infusie en binnen 24 uur na het afronden van de infusie (zie rubriek 4.4).				

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Bij de 1168 patiënten die ofatumumab kregen in klinische studies voor CLL, waren de meest waargenomen bijwerkingen infusiegerelateerde reacties die voorkwamen bij 711 patiënten (61%) op enig moment tijdens de behandeling. De meeste infusiegerelateerde reacties waren in ernst graad 1 of graad 2. Zeven procent van de patiënten had infusiegerelateerde reacties \geq graad 3 op enig moment tijdens de behandeling. Twee procent van de infusiegerelateerde reacties leidde tot staken van de behandeling. Er waren geen fatale infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Infecties

Van de 1.168 patiënten die in klinische onderzoeken voor CLL ofatumumab kregen, ondervonden 682 patiënten (58%) een infectie. Deze omvatten bacteriële, virale en schimmelinfecties. 268 (23%) van de 1.168 patiënten ondervonden \geq graad 3 infecties. 65 (6%) van de 1.168 patiënten hadden een infectie die fataal afliep.

Neutropenie

Van de 1.168 patiënten die in klinische onderzoeken ofatumumab kregen, kregen 420 patiënten (36%) een bijwerking die verband hield met een afgenomen neutrofielentelling; 129 (11%) ervoeren een ernstige bijwerking die verband hield met een afgenomen neutrofielentelling.

In de pivotale studie bij onbehandelde CLL (OMB110911; 217 patiënten ofatumumab plus chloorambucil, 277 patiënten chloorambucil alleen) werd langdurige neutropenie (gedefinieerd als graad 3 of 4 neutropenie die niet was verdwenen tussen de 24 en 42 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling) gemeld bij 41 patiënten (9%) (23 patiënten [11%] behandeld met ofatumumab en chloorambucil, 18 patiënten [8%] behandeld met alleen chloorambucil). Negen patiënten (4%) behandeld met ofatumumab en chloorambucil en drie patiënten behandeld met alleen chloorambucil hadden neutropenie die zich op een later tijdstip manifesteerde (gedefinieerd als graad 3 of 4 neutropenie die begon ten minste 42 dagen na de laatste behandeling). In de pivotale studie bij patiënten met recidief CLL (OMB110913; 181 patiënten ofatumumab plus fludarabine en cyclofosfamide; 178 patiënten fludarabine en cyclofosfamide), werd langdurige neutropenie gemeld bij 38 (11%) patiënten (18 patiënten [10%] behandeld met ofatumumab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide in vergelijking met 20 patiënten [11%] in de fludarabine- en cyclofosfamide-arm). Dertien (7%) patiënten behandeld met ofatumumab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide en 5 (3%) patiënten behandeld met fludarabine en cyclofosfamide hadden neutropenie die zich op een later tijdstip manifesteerde.

Cardiovasculair

Het effect van meerdere doses Arzerra op het QTc-interval werd beoordeeld in een gepoolde analyse van drie open-label-studies bij patiënten met CLL (n=85). Er werden toenames boven 5 msec waargenomen in de mediane/gemiddelde QT/QTc-intervallen in de gepoolde analyse. Er werden geen grote veranderingen (d.w.z. >20 milliseconden) in het gemiddelde QTc-interval waargenomen. Geen van de patiënten had een QTc-toename >500 msec. Er werd geen concentratieafhankelijke toename van het QTc waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenare in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC10.

Werkingsmechanisme

Ofatumumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG1) dat zich specifiek bindt aan een duidelijke epitoom, dat zowel de kleine als de grote lussen van het CD20-molecuul omvat. Het CD20-molecuul is een transmembraan fosfo-eiwit met expressie op B-lymfocyten uit het pre-B tot volwassen B-lymfocyt stadium en op B-celtumoren. De B-celtumoren omvatten ook CLL (over het algemeen lagere CD20-niveaus vertonend) en non-Hodgkin lymfomen (waarbij >90% van de tumoren hoge CD20-expressie hebben). Het CD20-molecuul laat niet los van het celoppervlak en wordt niet in de cel opgenomen na antilichaambinding.

De binding van ofatumumab aan de membraanproximale epitoom van het CD20-molecuul leidt tot rekrutering en activatie van de complement route op het celoppervlak, wat leidt tot complement-afhankelijke cytotoxiciteit en daaruit resulterende lyse van de tumorcellen. Van ofatumumab is bewezen dat het de waarneembare cellyse met hoge activatieniveaus van complement verdedigingsmoleculen induceert. Van ofatumumab is ook bekend dat het leidt tot cellyse bij zowel hoge als lage CD20-expressiecellen en bij rituximab-resistente cellen. Bovendien maakt de binding van ofatumumab het mogelijk dat natuurlijke killer cellen worden gerekruteerd, waardoor de inductie van celdood via antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Perifere B-celtellingen namen af na de eerste ofatumumab-infusie bij patiënten met hematologische maligne tumoren. Bij alle patiënten met CLL induceert ofatumumab snelle en diepe B-celdepletie, of het nu als enkelvoudige therapie of in combinatietherapie wordt gegeven.

Wanneer ofatumumab als enkelvoudige therapie werd toegediend aan patiënten met refractaire CLL, was de mediane afname in B-celtellingen 22% na de eerste infusie en 92% tijdens de achtste wekelijkse infusie. Perifere B-celtellingen bleven bij de meeste patiënten laag gedurende het vervolg van de behandeling, en bleven onder de beginwaarde tot maximaal 15 maanden na de laatste dosis bij patiënten die een respons vertoonden.

Wanneer ofatumumab in combinatie met chloorambucil werd toegediend aan patiënten met een eerder onbehandelde CLL waren de gemiddelde afnames in B-celtellingen na de eerste cyclus en voorafgaand aan de zesde maandelijkse cyclus respectievelijk 94% en >99%. Zes maanden na de laatste dosis waren de mediane afnames in B-celtellingen >99%.

Wanneer ofatumumab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide werd toegediend aan patiënten met recidief CLL, was de mediane afname ten opzichte van de beginwaarde 60% na de eerste infusie en werd volledige depletie (100%) bereikt na 4 cycli.

Immunogeniciteit

Er is kans op immunogeniciteit bij therapeutische eiwitten zoals ofatumumab. Serummonsters van meer dan 1000 patiënten uit het hele CLL klinische programma zijn getest op anti-ofatumumab antilichamen tijdens en na de behandelperiodes variërend van 8 weken tot 2 jaar. Vorming van anti-ofatumumab antilichamen werd waargenomen bij minder dan 0,5% van de patiënten met CLL na de behandeling met ofatumumab.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Eerder onbehandelde CLL

Onderzoek OMB110911 (gerandomiseerd, open-label, multicentrisch met parallelle groepen) beoordeelde de werkzaamheid van Arzerra in combinatie met chloorambucil vergeleken met alleen chloorambucil bij 447 patiënten met eerder onbehandeld CLL die ongeschikt werden geacht voor een behandeling op basis van fludarabine (bijvoorbeeld vanwege hoge leeftijd of aanwezigheid van comorbiditeit), met actieve ziekte en die voor behandeling geïndiceerd zijn. Patiënten kregen Arzerra als maandelijkse intraveneuze infusies (cyclus 1: 300 mg op dag 1 en 1000 mg op dag 8; volgende cycli: 1000 mg op dag 1 van elke 28 dagen) in combinatie met chloorambucil (10 mg/m² oraal op dagen 1-7, elke 28 dagen) of alleen chloorambucil (10 mg/m² oraal op dag 1-7, elke 28 dagen). Patiënten kregen gedurende minimaal 3 maanden een behandeling totdat de beste respons bereikt was of tot maximaal 12 cycli. De mediane leeftijd was 69 jaar (variërend van 35 tot 92 jaar), 27% van de patiënten was ≥ 75 jaar oud, 63% was man en 89% was blank. De mediane cumulatieve ziekte-inschattingsscore voor de geriatrie (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) was 9 en 31% van de patiënten had een CIRS-G >10 . Mediane creatinineklaring (CrCl), beoordeeld met gebruik van de Cockcroft-Gault formule, was 70 ml/min en 48% van de patiënten had een CrCl van <70 ml/min. Patiënten met een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-prestatiestatus van 0 tot 2 werden geïnccludeerd in het onderzoek en 91% had een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1. Ongeveer 60% van de patiënten kreeg 3-6 cycli Arzerra en 32% kreeg 7-12 cycli. Het mediane aantal cycli dat patiënten afronden was 6 (totale Arzerra dosering van 6300 mg).

Het primaire eindpunt was mediane progressievrije overleving (PFS, Progression-free survival) beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke reviewcommissie (IRC) die gebruikmaakte van de door de International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) herziene richtlijnen van de door het nationale kankerinstituut (National Cancer Institute-NCI) gesponsorde werkgroep NCI-WG (2008). De totale respons (ORR) inclusief complete respons (CR) is eveneens beoordeeld door een onafhankelijke reviewcommissie met gebruikmaking van de IWCLL richtlijnen.

Arzerra in combinatie met chloorambucil toonde een statistisch significante (71%) verbetering in mediane PFS vergeleken met alleen chloorambucil (RR: 0,57; 95% BI: 0,45, 0,72) (zie Tabel 1 en figuur 1). Het PFS-voordeel met de toevoeging van Arzerra werd bij alle patiënten waargenomen, inclusief bij diegenen met biologische kenmerken die een hoog risico inhouden (zoals 17p- of 11q-deletie, niet-gemuteerde IGHVstatus, $\beta 2M > 3500$ $\mu\text{g/l}$ en ZAP-70 expressie).

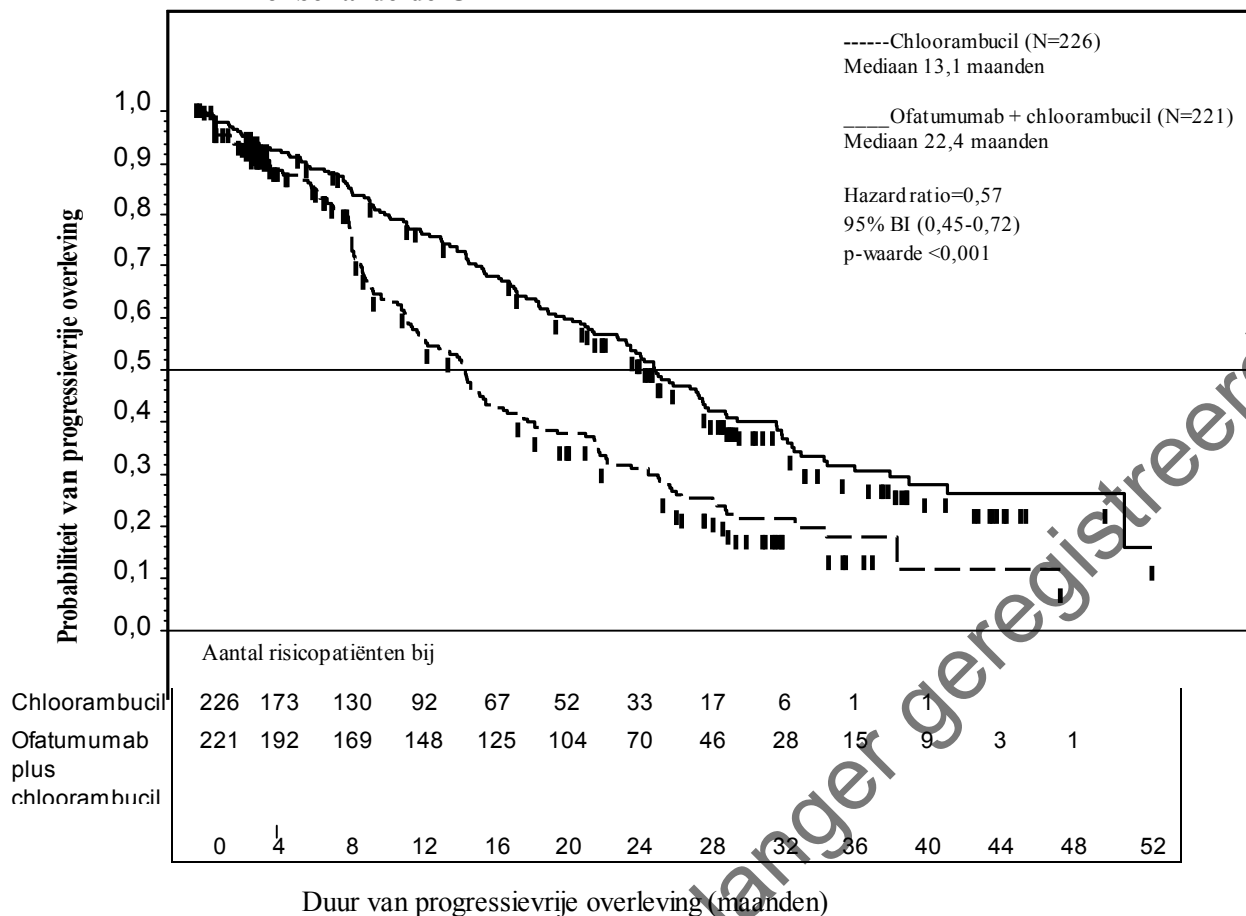
Tabel 1. Samenvatting van PFS met Arzerra in combinatie met chloorambucil vergeleken met chloorambucil bij eerder onbehandelde CLL

Door IRC beoordeelde primaire en subgroepanalyses van PFS, maanden	Chloorambucil (N=226)	Arzerra en chloorambucil (N=221)
Mediaan, alle patiënten	13,1	22,4
95% BI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Relatief risico	0,57 (0,45, 0,72)	
p-waarde	p<0,001	
Leeftijd ≥75 jaar (n=119)	12,2	23,8
Comorbiditeit 0 of 1 (n=126)	10,9	23,0
Comorbiditeit 2 of meer (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
17p- of 11q-deletie (n=90)	7,9	13,6
IGHV gemuteerd (≤98%) (n=177)	12,2	30,5
IGHV ongemuteerd (>98%) (n=227)	11,7	17,3
β2M ≤3500 µg/l (n=109)	13,8	25,5
β2M >3500 µg/l (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 positief (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermediair (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negatief (n=100)	13,8	25,6
IGHV gemuteerd & ZAP-70 negatief (n=60)	10,5	NG
IGHV gemuteerd & ZAP-70 positief (n=35)	7,9	27,2
IGHV ongemuteerd & ZAP-70 negatief (n=27)	16,7	16,2
IGHV ongemuteerd & ZAP-70 positief (n=122)	11,2	16,2

Afkortingen: β2M= bèta-2-microglobuline, BI= betrouwbaarheidsinterval; CIRS-G= Cumulatieve Ziekte Beoordelingsschaal voor Geriatrie (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), CLL= chronische lymfocyttaire leukemie, CrCl= creatinineklaring, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= Immunoglobuline zware-keten variabel gebied (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region), IRC= Onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee), N= aantal, NG= niet gehaald, PFS= progressievrije overleving, ZAP-70= zèta-keten-geassocieerd proteïne kinase 70.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de heterogene niet-blanke populatie en over patiënten met een ECOG-prestatiestatus van PS=2.

Figuur 1. Kaplan-Meier schattingen van door het IRC beoordeelde PFS bij eerder onbehandelde CLL



Tabel 2. Samenvatting van secundaire uitkomsten van Arzerra in combinatie met chloorambucil vergeleken met chloorambucil bij eerder onbehandelde CLL

Door IRC beoordeelde secundaire uitkomst	Chloorambucil (N=226)	Arzerra en chloorambucil (N=221)
ORR (%)	69	82
95% BI	(62,1-74,6)	(76,7-87,1)
p-waarde	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR met MRD negativiteit (% CR)	0	37
Mediane responsduur, alle patiënten, maanden	13,2	22,1
95% BI	(10,8-16,4)	(19,1-24,6)
p-waarde	p<0,001	

Afkortingen: BI= betrouwbaarheidsinterval; CLL= chronische lymfatische leukemie, CR= complete respons, IRC= Onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee), MRD= minimale restziekte (minimal residue disease), N= aantal, ORR= totale responswaarde

Onderzoek OMB115991 beoordeelde de werkzaamheid van Arzerra in combinatie met bendamustine bij 44 patiënten met een eerder onbehandelde CLL die ongeschikt werden geacht voor een behandeling op basis van fludarabine. De patiënten kregen Arzerra als maandelijks intraveneuze infusies (cyclus 1 300 mg op dag 1 en 1000 mg op dag 8; volgende cycli: 1000 mg op dag 1, elke 28 dagen) in combinatie met intraveneus bendamustine 90 mg/m² op dagen 1 en 2, elke 28 dagen. De patiënten kregen een behandeling gedurende maximaal 6 cycli. Het mediane aantal cycli dat patiënten afronden was 6 (totale Arzerra dosering 6300 mg).

Het primaire eindpunt was de ORR beoordeeld door de onderzoeker volgens de IWCLL-richtlijnen uit 2008.

De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat Arzerra in combinatie met bendamustine een effectieve behandeling is die een ORR biedt van 95% (95% BI: 85, 99) en een CR van 43%. Meer dan de helft van de patiënten (56%) met CR waren MRD-negatief na afronding van de behandeling in het onderzoek.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van Arzerra in combinatie met bendamustine of chloorambucil in vergelijking met een rituximabtherapie zoals rituximab in combinatie met chloorambucil. Daarom is het voordeel van deze nieuwe combinatie ten opzichte van een op rituximab gebaseerde therapie niet bekend.

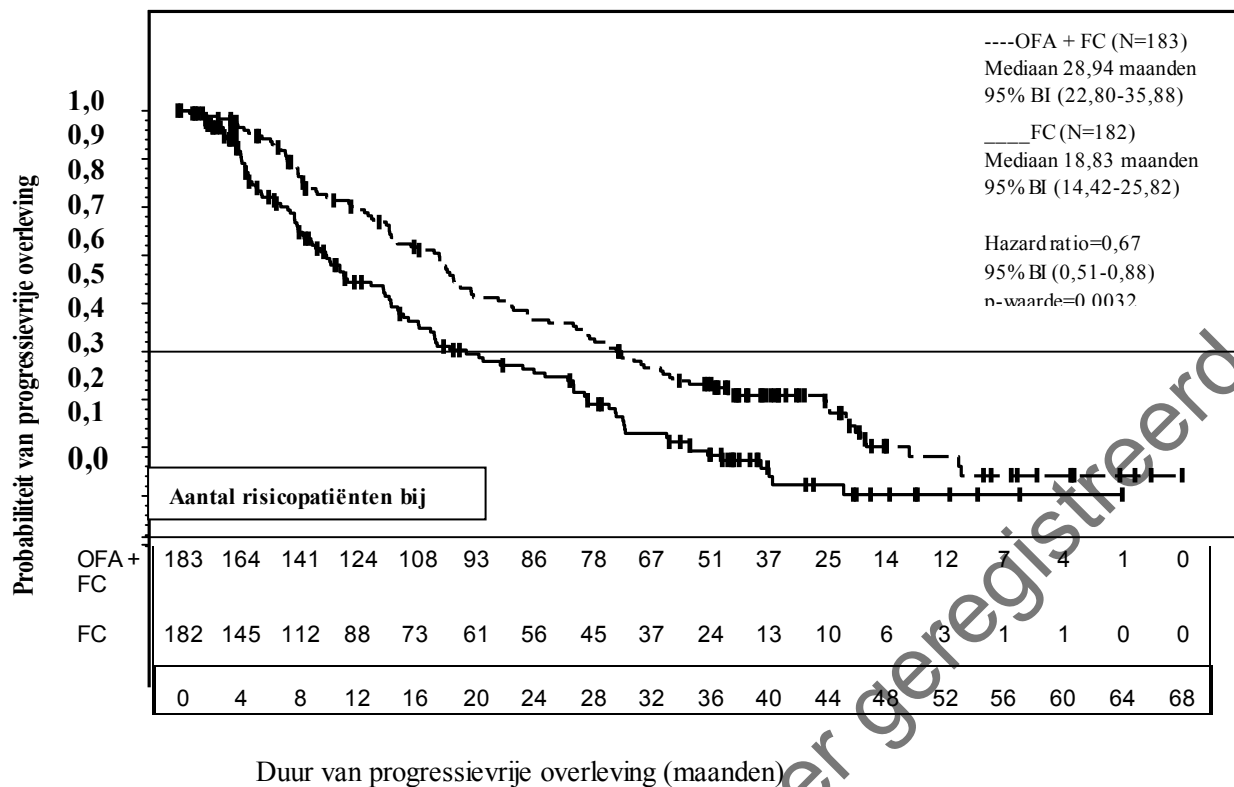
Recidief CLL

Studie OMB110913 (gerandomiseerde, open-label multicenter studie met parallelle groepen) onderzocht de werkzaamheid van ofatumumab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide in vergelijking met fludarabine en cyclofosfamide bij 365 patiënten met recidief CLL (gedefinieerd als een patiënt die ten minste één eerdere therapie kreeg voor CLL en die eerder een volledige of gedeeltelijke remissie/respons bereikte, maar die na een periode van zes of meer maanden aantoonbare progressie van de ziekte vertoonde). Karakteristieken en prognostische markers bij aanvang waren in balans tussen de behandelingsarmen en waren representatief voor een populatie met recidief CLL. De mediane patiëntenleeftijd was 61 jaar (bereik: 32 tot 90 jaar, 7% was 75 jaar of ouder), 60% was man en 16%, 55% en 28% van de patiënten was respectievelijk Binet stadium A, B en C. De meerderheid van de patiënten (81%) kreeg 1-2 eerdere behandelingslijnen (van wie ongeveer 50% 1 eerdere behandeling kreeg) en 21% van de patiënten had eerder rituximab gekregen. De mediane CIRS-score was 7 (bereik: 4 tot 17), 36% van de patiënten had een CrCL <70 ml/min, 93% van de patiënten had ECOG 0 of 1. Er is een beperkt aantal gegevens beschikbaar van de heterogene, niet-blanke populatie en van patiënten met een ECOG-score van 2.

Patiënten kregen ofatumumab als een intraveneuze infusie (cyclus 1: 300 mg op dag 1 en 1000 mg op dag 8; daaropvolgende cycli: 1000 mg op dag 1 elke 28 dagen). Ongeveer 90% van de patiënten kreeg 3-6 cycli ofatumumab en 66% voltooide 6 cycli.

Het primaire eindpunt van progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS), zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke reviewcommissie (*Independent review committee*, IRC) die gebruik maakte van de herziene richtlijnen (2008) van de National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG), was verlengd in de ofatumumab- plus fludarabine-cyclofosfamide (OFA+FC) arm in vergelijking met de fludarabine-cyclofosfamide (FC) arm (28,9 maanden versus 18,8 maanden; HR: 0,67; 95% BI: 0,51-0,88, p=0,0032) resulterend in een verbetering van de mediane PFS van 10 maanden (zie figuur 2). PFS gebaseerd op lokale (onderzoeker) beoordeling was consistent met het primaire eindpunt en resulteerde in een verbetering van de mediane PFS van ~11 maanden (OFA+FC 27,2 maanden versus 16,8 maanden voor FC; HR=0,66 (95% BI: 0,51-0,85, p=0,0009).

Figuur 2 Kaplan-Meier-schattingen van PFS in recidief CLL



De totale respons (ORR) werd eveneens beoordeeld door een IRC op basis van de 2008 NCI-WG-richtlijnen. De ORR was hoger voor OFA+FC versus FC (84% versus 68%, $p=0,0003$). Mediane tijd tot de volgende therapie was langer voor de OFA+FC-arm versus FC (48,1 maanden versus 40,1 maanden; HR: 0,73; 95% BI: 0,51-1,05). Mediane tijd tot progressie was langer voor de OFA+FC-arm versus FC (42,1 maanden versus 26,8 maanden; HR: 0,63; 95% BI: 0,45-0,87).

Met een mediane follow-up van ongeveer 34 maanden werden 67 sterfgevallen (37%) gemeld in de OFA+FC-arm en 69 sterfgevallen (38%) in de FC-arm. De resultaten voor de algehele overleving vertoonden een HR=0,78 (56,4 maanden versus 45,8 maanden voor de OFA+FC-arm versus FC-arm; 95% BI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Refractaire CLL

Arzerra werd toegediend als enkelvoudige behandeling bij 223 patiënten met refractaire CLL (onderzoek Hx-CD20-406). De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (variërend van 41 tot 87 jaar), en de meerderheid van de patiënten was mannelijk (73%) en blank (96%). Patiënten kregen gemiddeld 5 eerdere behandelingen, waaronder rituximab (57%). Van deze 223 patiënten waren er 95 ongevoelig voor de fludarabine- en alemtuzumab-behandeling gedefinieerd als ongevoelig om ten minste een gedeeltelijke respons met fludarabine of alemtuzumab behandeling te bereiken of ziekteprogressie binnen 6 maanden na de laatste dosering fludarabine of alemtuzumab. Cytogenetische baselinegegevens (FISH) waren beschikbaar voor 209 patiënten. Zesendertig patiënten hadden een normaal karyotype en chromosomale afwijkingen zijn bij 174 patiënten waargenomen; er waren 47 patiënten met 17p deletie, 73 patiënten met 11q deletie, 23 patiënten met trisomie 12q en 31 patiënten met 13q deletie als enige afwijking.

De ORR bedroeg 49% bij patiënten refractair voor fludarabine en alemtuzumab (zie tabel 3 voor een samenvatting van de werkzaamheidsgegevens uit de studie). Patiënten die eerder een rituximab-behandeling hadden ondergaan, als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen, reageerden op de behandeling met Arzerra met eenzelfde percentage als diegenen die niet eerder een rituximab-behandeling hadden ondergaan.

Tabel 3. Samenvatting van de respons op Arzerra bij patiënten met refractaire CLL

(Primaire) eindpunt ¹	Patiënten refractair voor fludarabine en alemtuzumab n=95
Totale responspercentage ^{2,3} Responders, n (%) 95,3% BI (%)	47 (49) 39, 60
Responspercentage bij patiënten met eerdere rituximab-behandeling Responders, n (%) 95% BI (%)	25/56 (45) 31, 59
Responspercentage bij patiënten met chromosomale afwijking 17p deletie Responders, n (%) 95% BI (%) 11q deletie Responders, n (%) 95% BI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Gemiddelde totale overleving Maanden 95% BI	13,9 9,9, 18,6
Progressievrije overleving Maanden 95% BI	4,6 3,9, 6,3
Gemiddelde responsduur Maanden 95% BI	5,5 3,7, 7,2
Gemiddelde tijd tot volgende CLL- behandeling Maanden 95% BI	8,5 7,2, 9,9
¹ De totale respons is beoordeeld door een Onafhankelijk Respons Committee met behulp van de richtlijnen voor CLL uit 1996 van de NCI-WG	

Er werden ook verbeteringen waargenomen op onderdelen van de NCI-WG-responscriteria. Deze omvatten verbeteringen in symptomen in de gezondheidstoestand, lymfadenopathie, organomegalie, of cytopenieën (zie tabel 4).

Tabel 4. Samenvatting van klinische verbetering met een minimale duur van 2 maanden bij refractaire patiënten met afwijkingen bij aanvang

Eindpunt werkzaamheid of hematologische parameter ^a	Patiënten met voordeel/patiënten met afwijkingen bij aanvang (%)
	Patiënten refractair voor fludarabine en alemtuzumab
Lymfocytentellingen	
≥50% afname	49/71 (69)
Normalisatie ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Totaal verdwijnen van symptomen in de gezondheidstoestand ^b	21/47 (45)
Lymfadenopathie ^c	
≥50% verbetering	51/88 (58)
geheel genormaliseerd	17/88 (19)
Splenomegalie	
≥50% verbetering	27/47 (57)
geheel genormaliseerd	23/47 (49)
Hepatomegalie	
≥50% verbetering	14/24 (58)
geheel genormaliseerd	11/24 (46)
Hemoglobine <11 g/dl bij start tot >11 g/dl na de start	12/49 (24)
Bloedplaatjestellingen $\leq 100 \times 10^9/l$ bij start tot >50% toename of $> 100 \times 10^9/l$ na start	19/50 (38)
Neutrofielen $< 1 \times 10^9/l$ bij start tot $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Uitgezonderd patiëntenvisites vanaf eerste infusiedatum, behandeling met erythropoëetine, of behandeling met groeifactoren. Voor patiënten van wie de begingegevens ontbreken werd de laatste screening/ongeplande gegevens geëxtrapoleerd naar het begin ^b Totaal verdwijnen van symptomen in de gezondheidstoestand (koorts, nachtelijk zweten, vermoeidheid, gewichtverlies) gedefinieerd als de aanwezigheid van enige symptomen bij aanvang, gevolgd door momenteel geen symptomen ^c Lymfadenopathie gemeten als de som van de producten met de grootste diameters (SPD) zoals gevonden bij lichamelijk onderzoek	

Arzerra is ook toegediend aan een groep patiënten (n=112) met volumineuze lymfadenopathie (gedefinieerd als ten minste één lymfekroep >5 cm), die eveneens refractair waren voor fludarabine. De ORR bij deze groep was 43% (95,3% BI; 33, 53). De gemiddelde progressievrije overleving bedroeg 5,5 maanden (95% BI; 4,6, 6,4) en de gemiddelde totale overleving bedroeg 17,4 maanden (95% BI; 15,0, 24,0). Het responspercentage bij patiënten die eerder een rituximab-behandeling hadden ondergaan bedroeg 38% (95% BI; 23, 61). Deze patiënten ervoeren eveneens een vergelijkbare klinische verbetering in termen van werkzaamheidseindpunten en hematologische parameters zoals hierboven omschreven, met patiënten refractair voor zowel fludarabine en alemtuzumab.

Bovendien werd een groep patiënten (n=16) die de fludarabine-behandeling niet konden verdragen of er niet geschikt voor waren en/of die een behandeling met alemtuzumab niet verdroegen, behandeld met Arzerra. Het totale responspercentage in deze groep bedroeg 63% (95,3% BI; 35, 85).

Een open-label, twee-armig, gerandomiseerd onderzoek (OMB114242) werd uitgevoerd bij patiënten met een voor fludarabine refractaire volumineuze CLL, bij wie ten minste 2 eerdere behandelingen niet waren aangeslagen (n=122). In dit onderzoek werd Arzerra monotherapie (n=79) vergeleken met een therapie naar artskeuze (physician's choice, PC) (n=43). Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt van de door een onafhankelijke onderzoekscommissie (IRC) beoordeelde PFS (5,4 vs. 3,6 maanden, HR=0,79, p=0,27). De PFS in de Arzerra monotherapie-arm was vergelijkbaar met de resultaten die zijn waargenomen bij Arzerra monotherapie in onderzoek Hx-CD20-406.

Er is een dosisbereikonderzoek (Hx-CD20-402) uitgevoerd bij 33 patiënten met een recidief van of ongevoelige CLL. De mediane patiëntenleeftijd bedroeg 61 jaar (variërend van 27 tot 82 jaar), de meerderheid van de patiënten was mannelijk (58%) en alle patiënten waren blank.

De behandeling met Arzerra (indien toegediend als 4 maal een wekelijkse infusie) gaf een 50% objectief responspercentage in de hoogste doseringsgroep (eerste dosering: 500 mg; tweede, derde en vierde dosering 2000 mg), en 12 gedeeltelijke remissies en één nodulaire gedeeltelijke remissie. Voor de hoogste doseringsgroep was de gemiddelde tijd tot progressie 15,6 weken (95% BI: 15, 22,6) in de volledige analysepopulatie, en 23 weken (BI: 20, 31) bij responders. De responsduur bedroeg 16 weken (BI: 13, 19) en de tijd tot de volgende CLL-behandeling bedroeg 52,4 weken (BI: 36,9 – niet te schatten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Arzerra in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische lymfatische leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In het algemeen was de farmacokinetiek van ofatumumab consistent over alle indicaties, of het gegeven werd als enkelvoudige therapie of in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide of chloorambucil. Ofatumumab vertoonde een niet-lineaire farmacokinetiek wat betreft de afnemende klaring in de loop van de tijd.

Absorptie

Arzerra wordt toegediend via intraveneuze infusie; vandaar dat absorptie niet van toepassing is.

Distributie

Ofatumumab heeft een laag distributievolume, met gemiddelde V_{ss} -waarden variërend van 1,7 tot 8,1 l in diverse onderzoeken, doseringsniveaus, en infusierondes.

Biotransformatie

Ofatumumab is een eiwit waarvan de verwachte metaboliseroute bestaat uit degradatie tot kleine peptiden en individuele aminozuren via alom aanwezige proteolytische enzymen. Er zijn geen conventionele biotransformatieonderzoeken uitgevoerd.

Eliminatie

Ofatumumab wordt op twee wijzen geëlimineerd: een bindings-onafhankelijke route zoals andere IgG-moleculen en een bindings-gemedieerde route die is gerelateerd aan het binden aan B-cellen. Er was een snelle en voortdurende depletie van $CD20^+$ B-cellen na de eerste ofatumumab-infusie, waardoor een verminderd aantal $CD20^+$ -cellen beschikbaar is voor het antilichaam om zich te binden bij volgende infusies. Dit betekent dat de klaringswaarden voor ofatumumab lager en de $t_{1/2}$ -waarden significant hoger waren na latere infusies dan na de eerste infusie; tijdens herhaalde wekelijkse infusies namen de AUC- en C_{max} -waarden van ofatumumab meer toe dan de verwachte toename gebaseerd op eerste infusiegegevens.

De belangrijkste farmacokinetische parameters van ofatumumab als enkelvoudige therapie of in combinatietherapie worden samengevat in Tabel 5.

Tabel 5 Farmacokinetische parameters van ofatumumab (geometrisch gemiddelde)

Populatie (behandeling)	Doserings-schema	Cyclus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.uur/ml)	CL (ml/uur)	t _{1/2} (dagen)
Refractaire CLL (ofatumumab)	1 ^e infusie (300 mg)	Cyclus 1	61,4			
	2000 mg: 8 wekelijkse infusies gevolgd door 4 maandelijke infusies	12 ^e dosis	827	166000	12,1	11,5
Eerder onbehandelde patiënten (ofatumumab + chloorambucil)	1 ^e infusie (300 mg)	Cyclus 1	51,8	2620		
	1000 mg maandelijke infusie	Cyclus 4	285	65100	15,4	18,5
Recidief CLL (ofatumumab + FC)	1 ^e infusie (300 mg)	Cyclus 1	61,4	3560		
	1000 mg op de 8 ^e dag van cyclus 1 gevolgd door 1000 mg maandelijke infusies	Cyclus 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Cyclus waarvoor de farmacokinetische parameters in deze tabel worden weergegeven.

C_{max}: maximum ofatumumab concentratie op het einde van de infusie, AUC: blootstelling aan ofatumumab gedurende een toedieningsperiode, CL: ofatumumab-klaring na meerdere doses, t_{1/2}: terminale halfwaardetijd
 Getallen afgerond op drie significante cijfers.

Speciale populaties

Ouderen (≥65 jaar)

Leeftijd bleek geen significante factor voor de farmacokinetiek van ofatumumab in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten variërend in leeftijd van 21 tot 87 jaar dwars door alle onderzoeken heen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten.

Geslacht

Het geslacht had een bescheiden effect (12%) op het centrale verdelingsvolume van ofatumumab in een dwarspopulatie-analyse, waarbij hogere C_{max}- en AUC-waarden werden waargenomen bij vrouwelijke patiënten (48% van de patiënten in deze analyse waren mannen en 52% waren vrouwen); deze effecten worden niet als klinisch relevant beschouwd, en er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

De bij baseline berekende creatinineklaring werd niet als significante factor beschouwd in de ofatumumab farmacokinetiek in een dwarspopulatie-analyse bij patiënten bij wie de berekende creatinineklaringswaarden varieerden van 26 tot 287 ml/min. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring >30 ml/min). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min).

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen officiële onderzoeken gedaan om het effect te bepalen van een verminderde leverfunctie. De IgG1-moleculen zoals ofatumumab worden gekataboliseerd door alomtegenwoordige proteolytische enzymen, die niet zijn beperkt tot het leverweefsel; vandaar dat het onwaarschijnlijk lijkt dat wijzigingen in de leverfunctie effect zullen hebben op de eliminatie van ofatumumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Intraveneuze en subcutane toediening aan apen resulteerde in de verwachte depletie van perifere en lymfoïd weefsel-B-celtellingen zonder mogelijke toxicologische bevindingen. Zoals verwacht werd een reductie in de IgG humorale immunrespons op “keyhole limpet haemocyanin” opgemerkt, maar er waren geen effecten op de vertraagde typen overgevoeligheidsreacties. Bij een aantal dieren trad toegenomen rode bloedceldestructie op, waarschijnlijk als gevolg van de anti-geneesmiddelenantilichamen van de aap die de rode bloedcellen omhulden. Een hiermee overeenkomende toename in reticulocytentellingen die bij deze apen werd waargenomen, was een graadmeter voor de regeneratieve respons in het beenmerg.

Intraveneuze toediening van ofatumumab aan zwangere cynomolgusapen in doseringen van 100 mg/kg eenmaal per week in de dagen 20 tot 50 van de dracht veroorzaakte geen maternale of foetale toxiciteit of teratogeniciteit. Op het einde van de organogenese (dag 48 van de dracht), kwam de blootstelling aan ofatumumab (AUC_{inf}) overeen met 0,46 tot 3,6 keer de blootstelling bij mensen na de achtste infusie van de maximale aanbevolen humane dosis (MAHD) van 2000 mg. Op dag 100 van de dracht werd depletie van B-cellen gerelateerd aan farmacologische activiteit van ofatumumab waargenomen in het foetale navelstrengbloed en de foetale miltweefsels. Het gewicht van de milt nam, in vergelijking met controlewaarden, met ongeveer 15% af in de groep die een lage dosis kreeg en met ongeveer 30% in de groep die een hoge dosis kreeg. Pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken zijn niet uitgevoerd. Postnataal herstel is derhalve niet aangetoond.

Aangezien ofatumumab een monoklonaal antilichaam is, zijn er geen genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met ofatumumab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

arginine
natriumacetaat (E262)
natriumchloride
polysorbaat 80 (E433)
dinatrium EDTA (E386)
zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon

3 jaar

Verdunde infusie-oplossing

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is gedurende 48 uur aangetoond tijdens omgevingsomstandigheden (beneden 25°C).

Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de toestand voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze bedragen normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2°C-8°C, tenzij oplossing/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Helder type I glazen injectieflacon met een bromobutylrubberen stop en een aluminium verzegeling bevat 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Arzerra is verkrijgbaar in verpakkingen van 3 injectieflacons.

Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Helder type I glazen injectieflacon met een bromobutylrubber stop en een aluminium verzegeling met 50 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Arzerra is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Verdunning

Arzerra concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveermiddel; vandaar dat verdunning dient te gebeuren onder aseptische omstandigheden. De verdunde oplossing voor infusie dient binnen 24 uur na bereiding te worden gebruikt.

Alle ongebruikte oplossing die na deze periode overgebleven is, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alvorens Arzerra te verdunnen

Controleer voor verdunning of het Arzerra concentraat geen vreemde deeltjes en geen verkleuring bevat. Ofatumumab dient een kleurloze tot lichtgele oplossing te zijn. Gebruik het Arzerra concentraat niet indien er een verkleuring is opgetreden.

Schud de ofatumumab injectieflacon niet voordat u de controle uitvoert.

Hoe moet de oplossing voor infusie worden verdund

Het Arzerra concentraat moet voor gebruik onder aseptische omstandigheden worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

300 mg dosis: gebruik 3 injectieflacons (in totaal 15 ml, 5 ml per injectieflacon):

- Trek 15 ml op uit een 1000 ml infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en gooi dit weg
- Trek 5 ml ofatumumab op uit elk van de 3 injectieflacons en injecteer dit in de 1000 ml infuuszak
- Niet schudden, maar de oplossing mengen door voorzichtig omkeren

Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie

1000 mg dosis: gebruik 1 injectieflacon (in totaal 50 ml, 50 ml per injectieflacon):

- Trek 50 ml op uit een 1000 ml infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en gooi dit weg
- Trek 50 ml ofatumumab op uit de injectieflacon en injecteer dit in de 1000 ml infuuszak
- Niet schudden, maar de oplossing mengen door voorzichtig omkeren

2000 mg dosis: gebruik 2 injectieflacons (in totaal 100 ml, 50 ml per injectieflacon):

- Trek 100 ml op uit een 1000 ml infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en gooi dit weg
- Trek 50 ml ofatumumab op uit elk van de 2 injectieflacons en injecteer dit in de 1000 ml infuuszak
- Niet schudden, maar de oplossing mengen door voorzichtig omkeren

Hoe moet de verdunde oplossing worden toegediend

Arzerra mag niet worden toegediend als een intraveneuze stoot- of bolusdosering. Het moet worden toegediend via een intraveneuze infusiepomp.

De infusie dient binnen 24 uur na bereiding te worden beëindigd. Alle ongebruikte oplossing die na deze periode overgebleven is, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Arzerra mag niet worden gemengd met of toegediend worden als een infusie met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen. Spoel de lijn voor en na ofatumumabtoediening met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om menging te voorkomen.

Eerder onbehandelde CLL en recidief CLL

De eerste infusie dient in 4,5 uur toegediend te worden (zie rubriek 4.2) via een perifere lijn of een inwendige katheter, volgens het onderstaande schema:

Als de eerste infusie volledig werd toegediend zonder ernstige bijwerkingen, dan moeten de resterende infusies met 1000 mg worden toegediend in 4 uur (zie rubriek 4.2) via een perifere lijn of een inwendige katheter, volgens het onderstaande schema. Als er enige infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen, dan moet de infusie worden onderbroken en opnieuw worden gestart wanneer de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 voor aanvullende informatie).

Infusieschema

Tijd na het starten van de infusie (minuten)	Infusie 1	Volgende infusies*
	Infusiesnelheid (ml/uur)	Infusiesnelheid (ml/uur)
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

* Als de voorgaande infusie volledig werd toegediend zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen. Als infusiegerelateerde bijwerkingen worden waargenomen, moet de infusie onderbroken worden en opnieuw worden opgestart zodra de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 van de SmPC).

Refractaire CLL

De eerste en tweede infusie dienen in 6,5 uur toegediend te worden (zie rubriek 4.2) via een perifere lijn of een inwendige katheter volgens het onderstaande schema:

Als de tweede infusie volledig werd toegediend zonder ernstige bijwerkingen, dan kunnen de resterende infusies (3 tot en met 12) toegediend worden binnen 4 uur (zie rubriek 4.2) via een perifere lijn of een inwendige katheter, volgens het onderstaande schema. Als er enige infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen, dan moet de infusie worden onderbroken en opnieuw worden gestart wanneer de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 voor aanvullende informatie).

Infusieschema

Tijd na het starten van de infusie (minuten)	Infusies 1 en 2	Infusies 3* tot 12
	Infusiesnelheid (ml/uur)	Infusiesnelheid (ml/uur)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Als de tweede infusie volledig werd toegediend zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen. Als infusiegerelateerde bijwerkingen worden waargenomen, moet de infusie onderbroken worden en opnieuw worden opgestart zodra de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2).

Indien bijwerkingen worden waargenomen, dient de infusiesnelheid te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/10/625/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2010

Datum van laatste verlenging: 17 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Verenigd Koninkrijk

Linza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ofatumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml bevat 20 mg ofatumumab.
Elke injectieflacon bevat 100 mg ofatumumab in 5 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: arginine, natriumacetaat (E262), natriumchloride, polysorbaat 80 (E433), dinatrium EDTA (E386), zoutzuur (E507), water voor injectie. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

100 mg/5 ml

3 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/625/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Arzerra 100 mg steriel concentraat
ofatumumab
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ofatumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml bevat 20 mg ofatumumab.
Elke injectieflacon bevat 1000 mg ofatumumab in 50 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: arginine, natriumacetaat (E262), natriumchloride, polysorbaat 80 (E433), dinatrium EDTA (E386), zoutzuur (E507), water voor injectie. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1000 mg/50 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/625/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Arzerra 1000 mg steriel concentraat
ofatumumab
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1000 mg/50 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Arzerra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie Arzerra 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie ofatumumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Arzerra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Arzerra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Arzerra bevat ofatumumab, dat tot een groep geneesmiddelen behoort die monoklonale antilichamen genoemd wordt.

Arzerra wordt gebruikt voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL). CLL is een vorm van bloedkanker, die witte bloedcellen genaamd lymfocyten aantast. De lymfocyten vermenigvuldigen zich te snel en leven te lang, zodat er te veel lymfocyten in uw bloed circuleren. De ziekte kan ook andere organen in uw lichaam aantasten. Het antilichaam in Arzerra herkent een stof op de oppervlakte van de lymfocyten en zorgt ervoor dat de lymfocyten afsterven.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem contact op met uw arts als u denkt dat dit op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt:

- als u **hartproblemen** heeft gehad
- als u een **longziekte** heeft

Neem contact op met uw arts als u denkt dat dit op u van toepassing is. Het kan nodig zijn om extra onderzoeken bij u uit te voeren terwijl u met Arzerra wordt behandeld.

Uw arts kan de hoeveelheid elektrolyten (zouten), zoals magnesium en kalium in uw bloed onderzoeken voor en tijdens uw behandeling met Arzerra. Uw arts kan u behandelen als er ontdekt wordt dat de elektrolyten niet in balans zijn.

Vaccinatie en Arzerra

Als u gevaccineerd wordt, vertel dan aan uw arts of aan de persoon die u het vaccin toedient, dat u met Arzerra wordt behandeld. Het kan zijn dat uw reactie op het vaccin verminderd is en dat u niet volledig beschermd bent.

Hepatitis B

Er zal bij u een test op hepatitis B (een leverziekte) worden uitgevoerd voordat de behandeling met Arzerra wordt gestart. Als u eerder hepatitis B heeft gehad, kan Arzerra ervoor zorgen dat het opnieuw actief wordt. Uw arts kan u behandelen met een geschikt antiviraal geneesmiddel om dit te voorkomen.

Als u hepatitis B heeft of heeft gehad, vertel dit dan aan uw arts voordat u Arzerra krijgt.

Reacties op de infusie

Dit type geneesmiddelen (monoklonale antilichamen) kan infusiereacties veroorzaken als ze in het lichaam geïnjecteerd worden. U zult geneesmiddelen krijgen zoals antihistaminica, steroïden of pijnstillers om reacties te verminderen. Zie ook rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'.

Als u denkt dat u eerder een dergelijke reactie heeft gehad, vertel dit dan aan uw arts voordat Arzerra aan u wordt toegediend.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een ernstige en levensbedreigende hersenaandoening, is gemeld met geneesmiddelen zoals Arzerra. **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u geheugenverlies, moeite met denken, moeite met wandelen of verlies van gezichtsvermogen heeft. Als u deze symptomen had voordat u met Arzerra werd behandeld, **vertel het dan onmiddellijk aan uw arts** als een van deze symptomen verandert.

Darmverstopping

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last heeft van verstopping, een opgezette buik of buikpijn. Dit kunnen symptomen zijn van een verstopping van de darm, vooral in het begin van uw behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het is niet bekend of Arzerra werkt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom wordt Arzerra niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Arzerra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en andere geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Arzerra wordt normaal gesproken niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vertel dit dan aan uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt gegeven. Uw arts zal het voordeel van de behandeling voor u afwegen tegen het risico voor uw baby van het gebruik van Arzerra tijdens uw zwangerschap.
- Gebruik een betrouwbare middel om zwangerschap te voorkomen (voorbehoedsmiddel) tijdens de behandeling met Arzerra en gedurende 12 maanden na uw laatste dosis Arzerra. Vraag uw arts om advies als u zwanger wilt worden na deze periode.
- Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Arzerra, vertel dit dan aan uw arts.

Het is niet bekend of de bestanddelen van Arzerra overgaan in moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met Arzerra en gedurende 12 maanden na de laatste dosis Arzerra.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Arzerra invloed heeft op uw vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.

Arzerra bevat natrium

Arzerra bevat 34,8 mg natrium in elke 300 mg dosering, 116 mg natrium in elke 1000 mg dosering en 232 mg natrium in elke 2000 mg dosering. Als u een natriumarm dieet volgt, moet u hiermee rekening houden.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag het dan aan de arts of de verpleegkundige die de infusie toedient.

De gebruikelijke dosering

De gebruikelijke dosering Arzerra voor de eerste infusie is 300 mg. Deze dosering zal tijdens de volgende infusies worden verhoogd, meestal tot 1000 mg of 2000 mg.

Hoe wordt Arzerra toegediend?

Arzerra wordt toegediend in een ader (intraveneus) als een enkele uren durende infusie.

Als u niet eerder voor CLL behandeld bent, krijgt u maximaal 13 infusies. U zult een eerste infusie krijgen die 7 dagen later wordt gevolgd door een tweede infusie. De volgende infusies zullen dan eenmaal per maand worden gegeven gedurende maximaal 11 maanden.

Als u al eerder voor CLL behandeld werd, maar de ziekte komt terug, dan zult u maximaal 7 infusies krijgen. U zult een eerste infusie krijgen die 7 dagen later gevolgd wordt door een tweede infusie. De volgende infusies zullen dan eenmaal per maand worden gegeven gedurende maximaal 6 maanden.

Als u eerder behandeld bent voor CLL zult u normaal gesproken een behandeling krijgen van 12 infusies. U zult gedurende acht weken elke week een infusie krijgen. Dit wordt gevolgd door een periode van vier tot vijf weken zonder behandeling. Daarna zullen de resterende infusies eenmaal per maand gedurende vier maanden worden toegediend.

Geneesmiddelen die voor elk infuus worden toegediend

Voor elk infuus met Arzerra krijgt u **premedicatie** – geneesmiddelen die zullen helpen om infusiereacties te verminderen. Dit kunnen antihistaminica, steroïden en pijnstillers zijn. U zult nauwlettend gecontroleerd worden en mochten er reacties optreden, dan zullen deze worden behandeld.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Reacties op de infusie

Dit type geneesmiddelen (monoklonale antilichamen) kan reacties veroorzaken die verband houden met de infusie en die in zeldzame gevallen ernstig zijn en overlijden kunnen veroorzaken. Ze kunnen vooral tijdens de eerste behandeling optreden.

Zeer vaak voorkomende symptomen van een reactie op de infusie (deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- misselijkheid
- hoge temperatuur
- huiduitslag
- ademnood, hoesten
- diarree
- geen energie hebben

Vaak voorkomende symptomen van een reactie op de infusie (deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- allergische reacties, soms ernstig met symptomen zoals jeukende huiduitslag met bultjes (galbulten), zwelling van het gezicht of de mond (angio-oedeem), die moeite met ademen en flauwvallen veroorzaakt
- moeilijk ademen, kortademigheid, benauwdheid op de borst, hoesten
- lage bloeddruk (kan een licht gevoel in het hoofd geven als u opstaat)
- overmatig blozen
- overmatig zweten
- trillen of rillen
- snelle hartslag
- hoofdpijn
- pijn in de rug
- hoge bloeddruk
- pijn of irritatie in de keel
- verstopte neus

Soms voorkomende symptomen van een reactie op de infusie (deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- anafylactische reactie (ernstige allergische reactie), soms met anafylactische shock, waarvan de symptomen kunnen zijn: ademnood of moeilijk ademen, piepend ademen of hoesten, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, met of zonder jeuk over het hele lichaam, rode huid, zwelling van het gezicht en/of de keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of de huid
- vloeistof in de longen (pulmonaal oedeem) wat kortademigheid veroorzaakt
- langzame hartslag
- blauwe verkleuring van de lippen en de ledematen (mogelijke symptomen van een gebrek aan zuurstof (hypoxie))

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u een van deze symptomen krijgt.

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen:

- vaak infecties krijgen, koorts, rillingen, keelpijn of mondzweren als gevolg van infecties
- koorts, hoesten, moeilijk ademen, piepend ademen, mogelijke symptomen van infecties van de longen of de luchtwegen (ademhalingsstelsel), waaronder longontsteking
- keelpijn, een gevoel van druk of pijn in de wangen en het voorhoofd, infectie van het oor, de neus of de keel

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die in uw bloeduitslagen zichtbaar kunnen worden:

- lage aantallen witte bloedcellen (neutropenie)
- lage aantallen rode bloedcellen (anemie)

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen:

- koorts of juist een erg lage lichaamstemperatuur, pijn op de borst, kortademigheid of snelle ademhaling, bibberen, rillingen, verwardheid, duizeligheid, minder plassen en snelle hartslag (mogelijke symptomen van een bloedinfectie)
- moeite met plassen en pijn bij het plassen, heel sterk gevoel te moeten plassen, urineweginfecties
- gordelroos, koortsblaasjes (mogelijke symptomen van een virale herpesinfectie die ernstig kan zijn)

Vaak voorkomende bijwerkingen die in uw bloeduitslagen zichtbaar kunnen worden:

- lage aantallen bloedplaatjes in uw bloed (cellen die helpen bij de stolling van uw bloed)

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen:

- verstopping in de darmen. Dit kan aanvoelen als maagpijn
 - Als u aanhoudende maagpijn heeft, **ga dan zo snel mogelijk naar uw arts.**
- gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust, donkere urine (mogelijke symptomen van een infectie of re-activatie van het hepatitis B-virus)
- geheugenverlies, moeite met denken, moeite met wandelen of verlies van gezichtsvermogen (mogelijke symptomen van een ernstige en levensbedreigende hersenaandoening (progressieve multifocale leuko-encefalopathie))
- stijging van kalium, fosfaat en urinezuur in het bloed; dit kan nierproblemen veroorzaken (tumorlyssyndroom)

De symptomen van deze toestand zijn onder meer:

- minder urine produceren dan normaal
- spierspasmen

Als u deze symptomen opmerkt, **neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.**

Soms voorkomende bijwerkingen die in uw bloeduitslagen zichtbaar kunnen worden:

- problemen met de bloedstolling
- het beenmerg produceert te weinig rode of witte bloedcellen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaar de verdunde infusie-oplossing tussen 2°C en 8°C en gebruik de oplossing binnen 24 uur. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid 24 uur na de bereiding.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ofatumumab. Een ml concentraat bevat 20 mg ofatumumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, natriumacetaat (E262), natriumchloride, polysorbaat 80 (E433), dinatrium EDTA (E386), zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing), water voor injectie (zie "Arzerra bevat natrium" in rubriek 2).

Hoe ziet Arzerra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Arzerra is een kleurloos tot lichtgeel concentraat voor oplossing voor infusie.

Arzerra 100 mg is verkrijgbaar in een verpakking met 3 injectieflacons. Elke glazen injectieflacon is afgesloten met een rubber stop en een aluminium verzegeling, en bevat 5 ml concentraat (100 mg ofatumumab).

Arzerra 1000 mg is verkrijgbaar in een verpakking met 1 injectieflacon. Elke glazen injectieflacon is afgesloten met een rubber stop en een aluminium verzegeling, en bevat 50 ml concentraat (1000 mg ofatumumab).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Glaxo Operations UK Limited (handelend als Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Verenigd Koninkrijk.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Verenigd Koninkrijk

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

1) Alvorens Arzerra te verdunnen

Controleer voor verdunning of het Arzerra concentraat geen vreemde deeltjes en geen verkleuring bevat. Ofatumumab dient een kleurloze tot lichtgele oplossing te zijn. Gebruik het Arzerra concentraat niet indien er een verkleuring is opgetreden.

Schud de ofatumumab injectieflacon niet voordat u de controle uitvoert.

2) Hoe moet de oplossing voor infusie worden verdund

Het Arzerra concentraat moet voor gebruik onder aseptische omstandigheden worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

300 mg dosis - gebruik drie 100 mg/5 ml injectieflacons (in totaal 15 ml, 5 ml per injectieflacon):

- Trek 15 ml op uit een 1000 ml infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en gooi dit weg
- Trek 5 ml ofatumumab op uit elk van de drie 100 mg injectieflacons en injecteer dit in de 1000 ml infuuszak
- Niet schudden, maar de oplossing mengen door voorzichtig omkeren

1000 mg dosis – gebruik één 1000 mg/50 ml injectieflacon (in totaal 50 ml, 50 ml per injectieflacon):

- Trek 50 ml op uit een 1000 ml infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en gooi dit weg
- Trek 50 ml ofatumumab op uit de 1000 mg injectieflacon en injecteer dit in de 1000 ml infuuszak
- Niet schudden, maar de oplossing mengen door voorzichtig omkeren

2000 mg dosis – gebruik twee 1000 mg/50 ml injectieflacons (in totaal 100 ml, 50 ml per injectieflacon):

- Trek 100 ml op uit een 1000 ml infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en gooi dit weg
- Trek 50 ml ofatumumab op uit elk van de twee 1000 mg injectieflacons en injecteer dit in de 1000 ml infuuszak
- Niet schudden, maar de oplossing mengen door voorzichtig omkeren

3) Hoe moet de verdunde oplossing worden toegediend?

Arzerra mag niet worden toegediend als een intraveneuze stoot- of bolusdosering. Het moet worden toegediend via een intraveneuze infusiepomp.

De infusie moet binnen 24 uur na bereiding worden beëindigd. Alle ongebruikte oplossing die na deze periode overgebleven is, moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Arzerra mag niet worden gemengd met of toegediend worden als een infusie met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen. Spoel de lijn voor en na ofatumumab toediening met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om menging te voorkomen.

Eerder onbehandelde CLL en recidief CLL:

De eerste infusie dient in 4,5 uur toegediend te worden (zie rubriek 4.2 van de SmPC) via een perifere lijn of een inwendige katheter, volgens het onderstaande schema:

Als de eerste infusie volledig werd toegediend zonder ernstige bijwerkingen, dan moeten de resterende infusies met 1000 mg worden toegediend in 4 uur (zie rubriek 4.2 van de SmPC) via een perifere lijn of een inwendige katheter, volgens het onderstaande schema. Als er enige infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen, dan moet de infusie worden onderbroken en opnieuw worden gestart wanneer de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 van de SmPC).

Infusieschema

Tijd na het starten van de infusie (minuten)	Infusie 1	Volgende infusies*
	Infusiesnelheid (ml/uur)	Infusiesnelheid (ml/uur)
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

* Als de voorgaande infusie volledig werd toegediend zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen. Als infusiegerelateerde bijwerkingen worden waargenomen, moet de infusie onderbroken worden en opnieuw worden opgestart zodra de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 van de SmPC).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Refractaire CLL:

De eerste en tweede infusie moeten in 6,5 uur toegediend worden (zie rubriek 4.2 van de SmPC) via een perifere lijn of een inwendige katheter volgens het onderstaande schema:

Als de tweede infusie volledig werd toegediend zonder ernstige bijwerkingen, dan kunnen de resterende infusies (3 tot en met 12) toegediend worden binnen 4 uur (zie rubriek 4.2 van de SmPC) via een perifere lijn of een inwendige katheter, volgens het onderstaande schema. Als er enige infusiegerelateerde bijwerking wordt waargenomen, dan moet de infusie worden onderbroken en opnieuw worden gestart wanneer de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 van de SmPC).

Infusieschema

Tijd na het starten van de infusie (minuten)	Infusies 1 en 2	Infusies 3* tot 12
	Infusiesnelheid (ml/uur)	Infusiesnelheid (ml/uur)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Als de tweede infusie volledig werd toegediend zonder ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen. Als infusiegerelateerde bijwerkingen worden waargenomen, moet de infusie onderbroken worden en opnieuw worden opgestart zodra de toestand van de patiënt stabiel is (zie rubriek 4.2 van de SmPC).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.