

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg ofatumumaba.

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:
Ena viala vsebuje 100 mg ofatumumaba v 5 ml.

Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:
Ena viala vsebuje 1.000 mg ofatumumaba v 50 ml.

Ofatumumab je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v rekombinantni liniji mišjih celic (NS0).

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 34,8 mg natrija v 300 mg odmerku, 116 mg natrija v 1.000 mg odmerku in 232 mg natrija v 2.000 mg odmerku.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Predhodno nezdravljena kronična limfocitna levkemija (KLL)

Zdravilo Arzerra je v kombinaciji s klorambucilom ali bendamustinom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki še niso prejeli predhodnega zdravljenja in niso primerni za zdravljenje na podlagi fludarabina.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Ponovitev KLL

Zdravilo Arzerra je v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo KLL.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Refraktarna KLL

Zdravilo Arzerra je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, pri katerih je bolezen neodzivna na zdravljenje s fludarabinom in alemtuzumabom.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Arzerra je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri uporabi zdravil proti raku, in v okolju, kjer je nemudoma na voljo vsa oprema za reanimacijo.

Nadziranje

Bolnike je treba med dajanjem ofatumumaba skrbno nadzirati glede nastopa z infundiranjem povezanih reakcij, vključno s sindromom sproščanja citokinov, posebno med prvo infuzijo.

Premedikacija

Bolniki morajo od 30 minut do 2 uri pred vsakim infundiranjem zdravila Arzerra dobiti naslednja premedikacijska zdravila po naslednji shemi:

Odmerjanje

Predhodno nezdravljena KLL

Pri predhodno nezdravljeni KLL sta priporočena shema in časovni raspored odmerjanja:

- 1. cikel: 300 mg 1. dan, nato čez 1 teden 1.000 mg 8. dan
- nadaljnji ciklusi (do najboljšega odziva oziroma največ 12 ciklusov) 1.000 mg na 1. dan vsakih 28 dni

Vsak cikel traja 28 dni in se šteje od 1. dne ciklusa.

Najboljši odziv je klinični odziv, ki se ne izboljša po 3 dodatnih ciklusih zdravljenja.

Ponovitev KLL

Pri ponovitvi KLL sta priporočena shema in časovni raspored odmerjanja:

- 1. cikel: 300 mg 1. dan, nato čez 1 teden 1.000 mg 8. dan
- nadaljnji ciklusi (do skupno največ 6 ciklusov): 1.000 mg na 1. dan vsakih 28 dni

Vsak cikel traja 28 dni in se šteje od 1. dne ciklusa.

Predhodno nezdravljena KLL in ponovitev KLL

Prva infuzija

Začetna hitrost prve infuzije zdravila Arzerra mora biti 12 ml/uro. Med infundiranjem je treba hitrost povečevati vsakih 30 minut do največ 400 ml/uro (glejte poglavje 6.6). Če v času infundiranja pride do neželenega učinka, povezanega z infundiranjem, glejte spodaj poglavje "Prilagoditev odmerka in ponoven začetek zdravljenja v primeru z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila".

Nadaljnje infuzije

Če so bile predhodne infuzije (ena ali več) dokončane brez hudih neželenih učinkov zdravila, povezanih z infundiranjem, je mogoče naslednje infuzije začeti s hitrostjo 25 ml/uro in hitrost povečevati vsakih 30 minut do največ 400 ml/uro (glejte poglavje 6.6). Če v času infundiranja pride do neželenega učinka, povezanega z infundiranjem, glejte spodaj poglavje "Prilagoditev odmerka in ponoven začetek zdravljenja v primeru z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila".

Prilagoditev odmerka in ponoven začetek zdravljenja v primeru z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila

V primeru blagega ali zmernega neželenega učinka je treba infundiranje prekiniti in ga po tem, ko se bolnikovo stanje stabilizira, znova začeti s polovično hitrostjo infundiranja v času prekinitve. Če hitrost infundiranja do prekinitve infundiranja zaradi neželenega učinka ni bila večja od začetne hitrosti 12 ml/uro (tj. še ni bila povečana), je treba infundiranje znova začeti s standardno začetno hitrostjo 12 ml/uro. Hitrost infundiranja je mogoče še naprej povečevati v skladu s standardnimi postopki, zdravnikovo presojo in bolnikovim prenašanjem (hitrosti se ne sme podvojevati prej kot na vsakih 30 minut).

Če pride do hudega neželenega učinka zdravila, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti s hitrostjo 12 ml/uro, ko je bolnikovo stanje stabilno. Hitrost infundiranja je mogoče še naprej povečevati v skladu s standardnimi postopki, upoštevaje zdravnikovo presojo in bolnikovo prenašanje (hitrosti se ne sme povečevati prej kot vsakih 30 minut).

Zdravilo Arzerra je treba bolnikom, pri katerih pride do anafilaktične reakcije na zdravilo, dokončno ukiniti.

Refraktarna KLL

Priporočena sta naslednja shema in razpored odmerjanja z 12 odmerki:

- 300 mg 1. dan, nato čez 1 teden nadaljevanje z
- 2.000 mg enkrat na teden (sedem odmerkov, kar je 2. do 8. infuzija), nato nadaljevanje čez 4-5 tednov z
- 2.000 mg vsakih 28 dni (štirje odmerki, kar je 9. do 12. infuzija).

Prvo in drugo infundiranje

Začetna hitrost prvega in drugega infundiranja zdravila Arzerra mora biti 12 ml/uro. Med infundiranjem je treba hitrost vsakih 30 minut povečati, do največ 200 ml/uro (glejte poglavje 6.6). Če v času infundiranja pride do neželenega učinka, povezanega z infundiranjem, glejte spodaj poglavje "Prilagoditev odmerka in ponoven začetek zdravljenja po nastopu z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila".

Nadaljnja infundiranja

Če so bile predhodne infuzije (ena ali več) dokončane brez hudih z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila, je mogoče naslednje infuzije začeti s hitrostjo 25 ml/uro, hitrost pa vsakih 30 minut povečati, do največ 400 ml/uro (glejte poglavje 6.6). Če v času infundiranja pride do neželenega učinka, povezanega z infundiranjem, glejte spodaj poglavje "Prilagoditev odmerka in ponoven začetek zdravljenja po nastopu z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila".

Prilagoditev odmerka in ponoven začetek zdravljenja v primeru pojava neželenih učinkov zdravila po infundiranju zdravila

V primeru blagih ali zmernih neželenih učinkov je treba infundiranje prekiniti in ga po tem, ko se bolnikovo stanje stabilizira, znova začeti s polovično hitrostjo infundiranja v času prekinitve. Če hitrost infundiranja do prekinitve infundiranja zaradi neželenega učinka ni bila večja od začetne hitrosti 12 ml/uro (tj. še ni bila povečana), je treba infundiranje znova začeti s standardno začetno hitrostjo 12 ml/uro. Hitrost infundiranja je mogoče še naprej povečevati v skladu s standardnimi postopki, zdravnikovo presojo in bolnikovim prenašanjem (hitrosti se ne sme podvajati prej kot na vsakih 30 minut).

V primeru hudih neželenih učinkov zdravila je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti s hitrostjo 12 ml/uro, ko je bolnikovo stanje stabilno. Hitrost infundiranja je mogoče še naprej povečevati v skladu s standardnimi postopki, glede na zdravnikovo presojo in bolnikovo prenašanje (hitrosti se ne sme povečevati prej kot vsakih 30 minut).

Zdravilo Arzerra je treba bolnikom, pri katerih pride do anafilaktične reakcije na zdravilo, dokončno ukiniti.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Arzerra pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zato se uporabe zdravila Arzerra pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

Starejši

Ugotovili niso nobenih bistvenih s starostjo povezanih razlik glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 5.1). Na podlagi dosegljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti, zbranih pri starejših osebah, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Študij z zdravilom Arzerra pri bolnikih z okvaro ledvic ni bilo. Pri blagi do zmerni okvari ledvic (očistek kreatinina > 30 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Študij z zdravilom Arzerra pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo. Vendar ni verjetno, da bi bolniki z okvaro jeter potrebovali prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Arzerra je namenjeno za intravensko infundiranje in ga je treba pred uporabo razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za ofatumumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z infundiranjem povezane reakcije

Ofatumumab, ki se daje intravensko, je bil povezan z reakcijami, ki so povezane z infundiranjem in lahko povzročijočasno ali dokončno prekinitev zdravljenja. Uporaba premedikacije zmanjša z infundiranjem povezane reakcije, ki pa se kljub temu lahko pojavijo, predvsem med prvim infundiranjem. Z infundiranjem povezane reakcije med drugim lahko vključujejo anafilaktoidne dogodke, bronhospazem, srčne dogodke (npr.: miokardno ishemijo/infarkt, bradikardijo), mrzlico z drgetanjem, kašelj, sindrom sproščanja citokinov, drisko, dispnejo, utrujenost, zardevanje, hipertenzijo, hipotenzijo, navzeo, bolečino, pljučni edem, srbenje, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj in urtikarijo. V redkih primerih te reakcije lahko vodijo v smrt. Po uporabi ofatumumaba so celo v primeru premedikacije opisane hude reakcije, vključno s sindromom sproščanja citokinov. V primeru hude z infundiranjem povezane reakcije je treba infundiranje zdravila Arzerra nemudoma prekiniti in uporabiti simptomatsko zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Če pride do anafilaktične reakcije, je treba zdravilo Arzerra takoj in dokončno ukiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Z infundiranjem povezane reakcije se pojavljajo večinoma pri prvem infundiranju in se med nadaljnimi infundiranjip o navadi zmanjšajo. Bolniki z anamnezo zmanjšane pljučne funkcije imajo lahko večje tveganje pljučnih zapletov zaradi hudih reakcij, zato jih je treba med infundiranjem zdravila Arzerra natančno kontrolirati.

Sindrom lize tumorja

Pri bolnikih s KLL se lahko med uporabo zdravila Arzerra pojavi sindrom lize tumorja (TLS – tumor lysis syndrome). Med dejavniki tveganja za sindrom lize tumorja so veliko tumorsko breme, velika koncentracija celic v obtoku ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hipovolemija, insuficienca ledvic, povečana koncentracija sečne kisline pred zdravljenjem in zvišana laktat-dehidrogenaza. Obvladovanje sindroma lize tumorja vključuje odpravo elektrolitskih motenj, kontrolo delovanja ledvic, vzdrževanje ravnovesja tekočin in podporno oskrbo.

Progressivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri bolnikih s KLL, ki so dobivali citotoksično farmakoterapijo, vključno z ofatumumabom so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), ki so se končali s smrtjo. Na diagnozo PML je treba pomisliti pri vsakem bolniku, ki dobiva zdravilo Arzerra in navaja novonastale nevrološke znake in simptome ali spremembo že prej obstoječih znakov in simptomov. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z zdravilom Arzerra prekiniti; v poštev pride napotitev bolnika k nevrologu.

Imunizacije

Varnost imunizacij z živimi oslajljenimi ali inaktiviranimi cepivi in zmožnost za primarni ali anamnestični odziv na njihovo uporabo med zdravljenjem z ofatumumabom nista raziskana. Odziv na cepljenje bi lahko oslabil v primeru zmanjšanja števila celic B. Zaradi tveganja okužbe se je treba med zdravljenjem z ofatumumabom in po njem izogibati uporabi živih cepiv, dokler se število celic B ne normalizira. Pretehtati je treba tveganja in koristi cepljenja bolnikov med zdravljenjem z zdravilom Arzerra.

Hepatitis B

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki se uvrščajo med citolitična protitelesa, usmerjena proti CD20 (vključno z zdravilom Arzerra), se je pojavila okužba z virusom hepatitisa B (HBV) ali njena reaktivacija, v nekaterih primerih s posledičnim fulminantnim hepatitisom, odpovedjo jeter in smrtjo. Primeri so bili opisani pri bolnikih, ki so pozitivni za površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg), in tudi pri tistih, ki so pozitivni za protitelesa proti središčnemu antigenu virusa hepatitisa B (anti-HBc), a so bili HBsAg-negativni. Reaktivacija se je pojavila tudi pri bolnikih, pri katerih je okužba s hepatitisom B na videz izginila (tj. HBsAg-negativni, anti-HBc-pozitivni in pozitivni za protitelesa proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B [anti-HBs]).

Reaktivacija HBV je opredeljena kot nenadno povečanje replikacije HBV, ki se kaže s hitrim zvišanjem ravni HBV DNA v serumu ali s pojavom HBsAg pri predhodno HBsAg-negativni in anti-HBc-pozitivni osebi. Reaktivaciji replikacije HBV pogosto sledi hepatitis, tj. zvišanje ravni transaminaz in, v hudih primerih, zvišanje koncentracije bilirubina, odpoved jeter in smrt. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arzerra je treba pri vseh bolnikih opraviti presejanje glede okužbe s HBV z meritvijo HBsAg in anti-HBc. Če ima bolnik izvid, ki dokazuje predhodno okužbo s hepatitisom B (HBsAg-negativen, anti-HBc-pozitiven), se je treba glede nadziranja in glede uvedbe protivirusnega zdravljenja proti HBV posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Zdravljenja z zdravilom Arzerra se ne sme začeti pri bolnikih z izvidom, ki dokazuje trenutno okužbo s hepatitisom B (HBsAg-pozitiven), dokler okužba ni ustrezno zdravljena.

Bolnike z izvidi, ki dokazujejo predhodno okužbo s HBV, je treba kontrolirati glede kliničnih in laboratorijskih znakov hepatitisa ali reaktivacije HBV, in sicer med zdravljenjem z zdravilom Arzerra in še 6 do 12 mesecev po zadnji infuziji tega zdravila. O reaktivaciji HBV so poročali do 12 mesecev po dokončanju zdravljenja. O prenehanju protivirusnega zdravljenja HBV se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Bolnikom, ki se jim med prejemanjem zdravila Arzerra, reaktivira HBV, je treba nemudoma ukiniti zdravilo Arzerra in morebitno sočasno kemoterapijo ter jim uvesti ustrezno zdravljenje. O varnosti ponovne uvedbe zdravila Arzerra pri bolnikih z reaktivacijo HBV ni dovolj podatkov. O ponovni uvedbi zdravila Arzerra pri bolnikih, pri katerih reaktivacija HBV izgine, se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Kardiovaskularne bolezni

Bolnike z anamnezo bolezni srca je treba natančno nadzirati. Če se pri bolniku pojavijo resne ali smrtno nevarne motnje srčnega ritma, je treba uporabo zdravila Arzerra prekiniti.

Vpliv večkratnih odmerkov zdravila Arzerra na interval QTc so ocenili v kumulativni analizi treh odprtih študij pri bolnikih s KLL (N = 85). V tej kumulativni analizi so opazili podaljšanje medianega/povprečnega intervala QT/QTc nad 5 msec. Odkrili niso nobenih velikih sprememb povprečnega intervala QTc (tj. > 20 milisekund). Nobenemu bolniku se QTc ni podaljšal za > 500 msec. Od koncentracije odvisnega podaljšanja QTc niso odkrili. Pred uporabo in med uporabo ofatumumaba je bolnikom priporočljivo izmeriti elektrolite, npr. kalij in magnezij. Nepravilnosti elektrolitov je treba korigirati. Vpliv ofatumumaba na bolnike s podaljšanim intervalom QT (npr. pridobljenim ali prirojenim) ni znan.

Zapora črevesa

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z monoklonskimi protitelesi proti CD20, vključno z ofatumumabom, je opisana zapora črevesa. Bolnike, ki se jim pojavijo bolečine v trebuhu, še zlasti v zgodnjem obdobju zdravljenja z ofatumumabom, je treba oceniti in jim uvesti ustrezno zdravljenje.

Laboratorijsko spremljanje

Med zdravljenjem z ofatumumabom so bile opisane citopenije, vključno z dolgotrajno in pozno nastalo nevtropenijo. Med zdravljenjem z zdravilom Arzerra je treba redno kontrolirati celotno krvno sliko, vključno s številom nevtrofilcev in trombocitov; pri bolnikih, ki se jim pojavijo citopenije, morajo biti takšne kontrole pogostejše.

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje 34,8 mg natrija v 300 mg odmerku, 116 mg natrija v 1.000 mg odmerku in 232 mg natrija v 2.000 mg odmerku. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih podatkov o medsebojnem delovanju zdravil je za ofatumumab sicer malo, a znanih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili ni. Med ofatumumabom in fludarabinom, ciklofosfamidom, bendamustinom, klorambucilom ali njegovim aktivnim presnovkom, fenilacetoiperitom, niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Učinkovitost živih oslabljenih ali inaktiviranih cepiv se lahko zaradi ofatumumaba poslabša. Zato se je treba njihovi sočasni uporabi z ofatumumabom izogibati. Če je sočasna uporaba ocenjena za nujno, je treba pretehtati tveganja in koristi cepljenja bolnikov med zdravljenjem z ofatumumabom (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ofatumumab lahko povzroči znižanje števila celic B pri plodu, zato morajo ženske uporabljati učinkovito kontracepcijo (metodo, ki zagotavlja manj kot 1-odstotno stopnjo zanositve) v času zdravljenja z zdravilom Arzerra in še namanj 12 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila. Po tem obdobju mora možnost načrtovanja nosečnosti z ozirom na osnovno bolezen oceniti lečeči zdravnik.

Nosečnost

Po podatkih iz študij na živalih in na osnovi mehanizma delovanja ofatumumaba lahko to zdravilo povzroči znižanje števila celic B pri plodu (glejte poglavje 5.1).

Pri nosečnicah niso opravili ustreznih in dobro kontroliranih študij, da bi lahko podali oceno tveganja pri uporabi zdravila. V študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih, v kateri so ofatumumab odmerjali brejim opicam, niso opažali teratogenosti ali maternalne toksičnosti ofatumumaba (glejte poglavje 5.3). Ofatumumaba se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ofatumumabu, se je treba izogibati uporabi živih cepiv, dokler se število celic B ne normalizira (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Arzerra izloča v materinem mleku, se pa v materinem mleku izloča človeški IgG. Varnost uporabe ofatumumaba med obdobjem dojenja pri človeku ni ugotovljena. Izločanje ofatumumaba v mleku pri živalih ni raziskano. Objavljeni podatki kažejo, da zaužitje materinega mleka pri novorojenčkih in dojenčkih ne povzroči bistvene absorpcije teh materinih protiteles v obtok. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Dojenje je treba prekiniti med zdravljenjem z zdravilom Arzerra in v obdobju 12 mesecev po zdravljenju.

Plodnost

Podatkov o učinkih ofatumumaba na plodnost pri človeku ni. V študijah na živalih niso ocenjevali učinkov na plodnost samcev in samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Arzerra na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Glede na farmakologijo ofatumumaba ni pričakovati škodljivih vplivov na te dejavnosti. Pri oceni bolnikove zmožnosti za opravljanje nalog, ki zahtevajo presojo, motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in značilnosti neželenih učinkov ofatumumaba (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Ocena celotnega varnostnega profila ofatumumaba temelji na podatkih 1.168 bolnikov v kliničnih študijah KLL (glejte poglavje 5.1). To vključuje 643 bolnikov, zdravljenih z ofatumumabom v monoterapiji (pri bolnikih z recidivno ali refraktarno KLL), in 525 bolnikov, zdravljenih z ofatumumabom v kombinaciji s kemoterapijo (s klorambucilom ali bendamustinom ali fludarabinom in ciklofosfamidom).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani pri bolnikih, zdravljenih z ofatumumabom v monoterapiji in z ofatumumabom v kombinaciji s kemoterapijo, so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

<u>Organski sistem po MedDRA</u>	<u>Zelo pogosti</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe spodnjih dihal (vključno s pljučnico), okužbe zgornjih dihal	sepsa (vključno z nevtropenično sepso in septičnim šokom), okužbe s herpesvirusom, okužbe sečil	okužba in reaktivacija okužbe z virusom hepatitisa B, progresivna multifokalna levkoencefalopatija	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, anemija	febrilna nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija	agranulocitoza, koagulopatija, aplazija eritrocitov, limfopenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost*	anafilaktične reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom)*	
Bolezni živčevja		glavobol*		
Presnovne in prehranske motnje			sindrom lize tumorja	
Srčne bolezni		tahikardija*	bradikardija*	
Žilne bolezni		hipotenzija*, hipertenzija*		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja*, kašelj*	bronhospazem*, nelagodje v prsih*, orofaringealna bolečina*, zamašenost nosu*	pljučni edem*, hipoksija*	
Bolezni prebavil	navzea*, driska		obstrukcija tankega črevesa	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	urtikarija*, srbenje*, zardevanje*		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura*, utrujenost*	sindrom sproščanja citokinov*, mrzlica (vključno z drgetanjem)*, hiperhidroza*		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		z infundiranjem povezana reakcija*		

* Te učinke je verjetno mogoče pripisati ofatumumabu v okviru z infundiranjem povezanih reakcij; običajno se pojavijo po začetku infundiranja in v 24 urah po koncu infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infundiranjem povezane reakcije

Pri 1.168 bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli ofatumumab zaradi KLL, so bili najpogosteje opaženi neželeni učinki zdravila z infundiranjem povezane reakcije: te so se kadar koli med zdravljenjem pojavile pri 711 bolnikih (61 %). Po intenzivnosti je bila večina z infundiranjem povezanih reakcij 1. ali 2. stopnje. Sedem odstotkov bolnikov je imelo kadar koli med zdravljenjem z infundiranjem povezane reakcije ≥ 3 . stopnje. V 2 % so z infundiranjem povezane reakcije povzročile prenehanje zdravljenja. Z infundiranjem povezanih reakcij s smrtnim izidom ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

Od 1.168 bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli ofatumumab zaradi KLL, se je 682 bolnikom (58 %) pojavila okužba. Med temi okužbami so bile bakterijske, virusne in glivične okužbe. Pri 268 (23 %) od 1.168 bolnikov so se pojavile okužbe ≥ 3 . stopnje. Pri 65 (6 %) od 1.168 bolnikov se je pojavila okužba s smrtnim izidom.

Nevtropenija

Od 1.168 bolnikov, ki so prejeli ofatumumab v kliničnih študijah, so se 420 bolnikom (36 %) pojavili neželeni učinki, povezani z zmanjšanim številom nevtrofilcev; 129 bolnikov (11 %) pa je imelo resen neželen učinek, povezan z zmanjšanim številom nevtrofilcev.

V ključni študiji nezdravljene KLL (OMB110911; 217 bolnikov je prejelo ofatumumab in klorambucil, 227 bolnikov pa samo klorambucil) so o dolgotrajni nevtropeniji (ki je opredeljena kot nevtropenija 3. ali 4. stopnje in ne mine od 24. do 42. dne po zadnjem odmerku študijskega zdravila) poročali pri 41 bolnikih (9 %) (pri 23 bolnikih [11 %], zdravljenih z ofatumumabom in klorambucilom ter pri 18 bolnikih [8 %], ki so dobivali samo klorambucil). Devet bolnikov (4 %), zdravljenih z ofatumumabom in klorambucilom, in trije bolniki, zdravljeni samo s klorambucilom, so imeli nevtropenijo s poznim nastankom (ki je opredeljena kot nevtropenija 3. ali 4. stopnje in se ne pojavi prej kot 42 dni po zadnjem zdravljenju). V ključni študiji (OMB110913; 181 bolnikov je prejelo ofatumumab, fludarabin in ciklofosfamid, 178 bolnikov pa fludarabin in ciklofosfamid) pri bolnikih s ponovitvijo KLL so o dolgotrajni nevtropeniji poročali pri 38 bolnikih (11 %) (od tega pri 18 bolnikih [10 %] med tistimi, ki so prejeli ofatumumab v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom, v primerjavi z 20 bolniki [11 %] v skupini s fludarabinom in ciklofosfamidom). Do pozne nevtropenije je prišlo pri trinajstih bolnikih (7 %) izmed tistih, ki so prejeli ofatumumab v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom, in pri 5 bolnikih (3 %) izmed tistih, ki so prejeli fludarabin in ciklofosfamid.

Srčno-žilni

Vpliv večkratnih odmerkov zdravila Arzerra na interval QTc so ocenili v kumulativni analizi treh odprtih študij pri bolnikih s KLL (N = 85). V tej kumulativni analizi so opažali podaljšanje medianega/povprečnega intervala QT/QTc nad 5 msec. Odkrili niso nobenih velikih sprememb povprečnega intervala QTc (tj. > 20 milisekund). Nobenemu bolniku se QTc ni podaljšal za > 500 msec. Od koncentracije odvisnega podaljšanja QTc niso odkrili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC10

Mehanizem delovanja

Ofatumumab je humano monoklonsko protitelo (IgG1), ki se specifično veže na poseben epitop, ki zajema tako male kot velike zunajcelične zanke molekule CD20. Molekula CD20 je transmembranski fosfoprotein, izražen na limfocitih B od faze pred-B do faze zrelega limfocita B ter na tumorjih celic B. Tumorji celic B vključujejo KLL (ki je na splošno povezana z manjšo ekspresijo CD20) in ne-Hodgkinove limfome (pri katerih ima > 90 % tumorjev veliko ekspresijo CD20). Po vezavi protitelesa se molekula CD20 ne odstrani s celične površine in se ne internalizira.

Vezava ofatumumaba na membransko proksimalni epitop molekule CD20 povzroči okrepitev in aktivacijo poti komplementa na celični površini; to povzroči od komplementa odvisno citotoksičnost in posledično lizo tumorskih celic. Dokazano je, da ofatumumab izzove občutno lizo celic z visoko izraženostjo obrambnih molekul komplementa. Prav tako je dokazano, da ofatumumab povzroči lizo celic z veliko in majhno izraženostjo CD20 in v celicah, odpornih proti rituksimabu. Poleg tega vezava ofatumumaba omogoča okrepitev naravnih celic ubijalk, kar omogoči indukcijo celične smrti s celično posredovano, od protiteles odvisno citotoksičnostjo.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s hematološkimi malignomi se je število perifernih celic B zmanjšalo po prvi infuziji ofatumumaba. Ofatumumab pri vseh bolnikih s KLL sproži hitro in izrazito zmanjšanje števila celic B, če ga prejemajo kot samostojno zdravilo ali če ga prejemajo v kombinaciji.

Pri odmerjanju ofatumumaba kot samostojnega zdravila se je pri bolnikih z neodzivno KLL število celic B po prvi infuziji mediano zmanjšalo za 22 % in ob osmi tedenski infuziji za 92 %. Število perifernih celic B je pri večini bolnikov ostalo nizko ves preostali čas zdravljenja in je pri bolnikih, ki so se odzvali, ostalo nižje od izhodiščnega števila do 15 mesecev po zadnjem odmerku.

Pri odmerjanju ofatumumaba v kombinaciji s klorambucilom pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL se je število celic B po prvem ciklusu mediano zmanjšalo za 94 % in pred šestim mesečnim ciklusom za > 99 %. Šest mesecev po zadnjem odmerku je bilo mediano zmanjšanje števila celic B > 99 %.

Pri odmerjanju ofatumumaba v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom je pri bolnikih s ponovitvijo KLL po prvi infuziji prišlo do medianega zmanjšanja števila celic B od izhodiščne vrednosti za 60 %, po 4 ciklikih pa je prišlo do popolne odsotnosti celic B (zmanjšanja njihovega števila za 100 %).

Imunogenost

Pri terapevtskih beljakovinah, kot je ofatumumab, obstaja možnost imunogenosti. Vzorce seruma več kot 1.000 bolnikov v celotnem kliničnem programu pri KLL so testirali glede protiteles proti ofatumumabu med zdravljenjem in v obdobju od 8 tednov do 2 leti po zdravljenju. Tvorbo protiteles proti ofatumumabu so po zdravljenju z ofatumumabom opažali pri manj kot 0,5 % bolnikov s KLL.

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljena KLL

Študija OMB110911 je bila randomizirana, odprta multicentrična študija vzporednih skupin. Primerjala je učinkovitost zdravila Arzerra v kombinaciji s klorambucilom z učinkovitostjo samega klorambucila pri 447 bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL, ki niso bili primerni za zdravljenje na podlagi fludarabina (npr. zaradi visoke starosti ali komorbidnih stanj) ter so imeli aktivno bolezen in indikacijo za zdravljenje. Bolniki so prejeli ali zdravilo Arzerra v intravenskih infuzijah vsak mesec (1. cikel: 300 mg 1. dan in 1.000 mg 8. dan; nadaljnji ciklusi: 1.000 mg 1. dan vsakih 28 dni) v kombinaciji s klorambucilom (10 mg/m² peroralno od 1. do 7. dne vsakih 28 dni) ali samo klorambucil (10 mg/m² peroralno od 1. do 7. dne na 28 dni). Bolniki so zdravljenje prejeli najmanj 3 mesece do najboljšega odgovora, ali do največ 12 ciklov. Mediana starost je bila 69 let (razpon: od 35 do 92 let), 27 % bolnikov je bilo starih \geq 75 let, 63 % je bilo moških in 89 % je bilo belcev. Mediana kumulativna ocena bolezni za geriatrične bolnike (*Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) je bila 9 in 31 % bolnikov je imelo CIRS-G > 10. Mediana očistek kreatinina (CrCl), ocenjen po Cockcroft-Gaultovi formuli, je bil 70 ml/min in 48 % bolnikov je imelo očistek kreatinina < 70 ml/min. V študijo so bili vključeni bolniki s stanjem zmogljivosti od 0 do 2 po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) in 91 % bolnikov je imelo stanje zmogljivosti 0 ali 1 po ECOG. Približno 60 % bolnikov je dobilo od 3 do 6 ciklov zdravila Arzerra in 32 % jih je dobilo od 7 do 12 ciklov. Mediano število dokončanih ciklov pri bolnikih je bilo 6 (celotni odmerek zdravila Arzerra 6.300 mg).

Primarni opazovani dogodek je bilo mediano preživetje brez napredovanja (PFS - *progression-free survival*), kot ga je ocenil slepljeni neodvisni odbor za pregled (IRC - *Independent Review Committee*) z uporabo smernic NCI-WG (*National Cancer Institute-sponsored Working Group*) v posodobitvi IWCLL (*Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia*) (2008). IRC je po smernicah IWCLL 2008 ocenil tudi celokupni delež odziva (ORR - *overall response rate*), vključno s popolnim odzivom (CR - *complete response*).

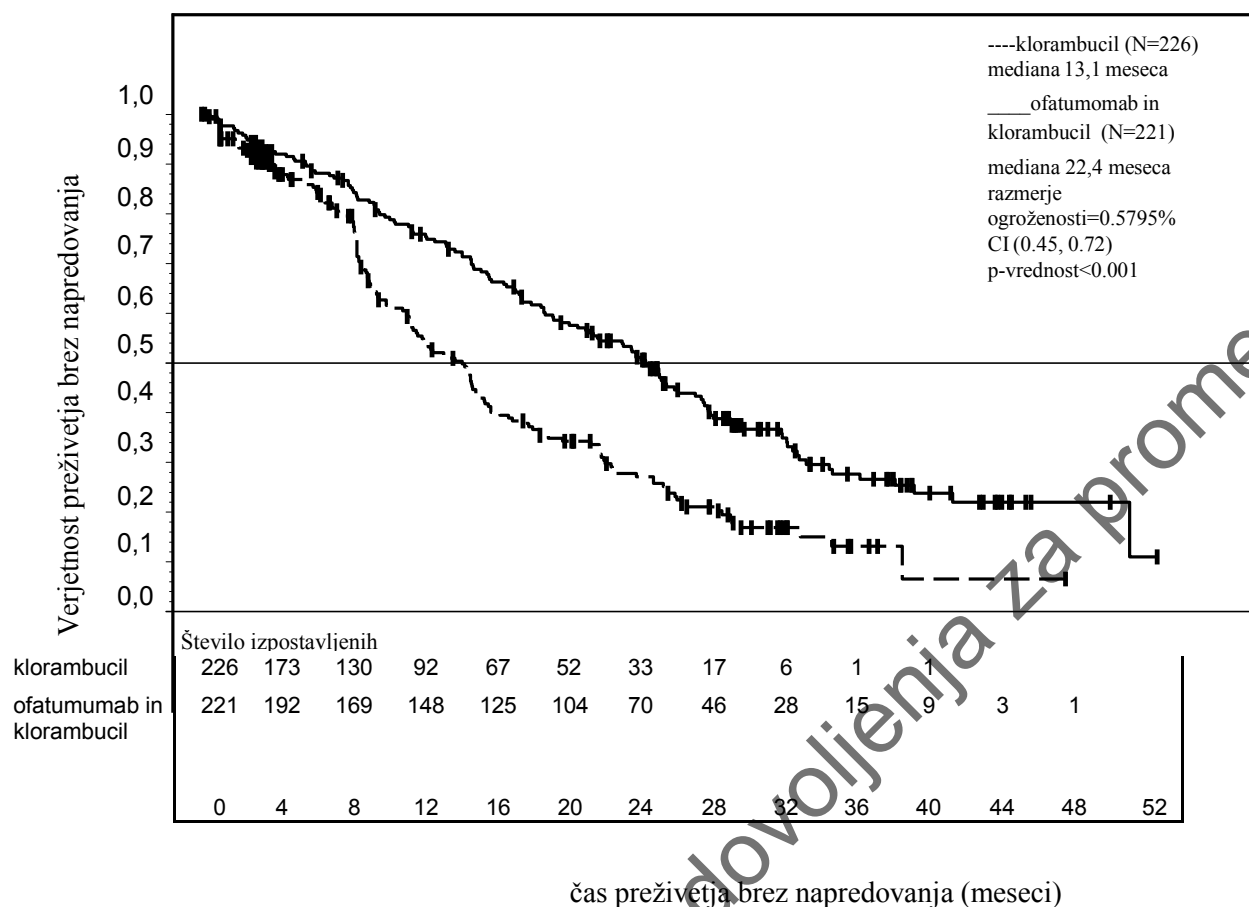
Zdravilo Arzerra v kombinaciji s klorambucilom je v primerjavi s samimi klorambucilom statistično značilno (za 71 %) izboljšalo mediano PFS (razmerje ogroženosti: 0,57; 95 % IZ: 0,45, 0,72) (glejte preglednico 1 in sliko 1). Korist za preživetje brez napredovanja so z dodatkom zdravila Arzerra opazili pri vseh bolnikih, vključno s tistimi, ki so imeli biološke značilnosti, povezane z izrazitejšim tveganjem (npr. delecija 17p ali 11q, nemutiran IGHV, β 2M > 3.500 μ g/l in ekspresijo ZAP-70).

Preglednica 1. Povzetek PFS z zdravilom Arzerra v kombinaciji s klorambucilom v primerjavi s klorambucilom pri predhodno nezdravljeni KLL

PFS v analizi primarne skupine in podskupin po oceni IRC, meseci	Klorambucil (N = 226)	Arzerra in klorambucil (N = 221)
Mediana, vsi bolniki	13,1	22,4
95 % IZ	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Razmerje ogroženosti	0,57 (0,45, 0,72)	
Vrednost p	p < 0,001	
Starost ≥ 75 let (n = 119)	12,2	23,8
Komorbidnost 0 ali 1 (n = 126)	10,9	23,0
Komorbidnost 2 ali več (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
Očistek kreatinina < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
Očistek kreatinina ≥ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
Delecija 17p ali 11q (n = 90)	7,9	13,6
IGHV mutiran (≤ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
IGHV nemutiran (> 98 %) (n = 227)	11,7	17,3
β2M ≤ 3.500 µg/l (n = 109)	13,8	25,5
β2M > 3.500 µg/l (n = 322)	11,6	19,6
ZAP-70 pozitivni (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 vmesni (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 negativni (n = 100)	13,8	25,6
IGHV mutirani in ZAP-70 negativni (n = 60)	10,5	ND
IGHV mutirani in ZAP-70 pozitivni (n = 35)	7,9	27,2
IGHV nemutirani in ZAP-70 negativni (n = 27)	16,7	16,2
IGHV nemutirani in ZAP-70 pozitivni (n = 122)	11,2	16,2
Okrajšave: β2M = beta-2-mikroglobulin, IZ = interval zaupanja, CIRS-G = lestvica kumulativne ocene bolezni za geriatrične bolnike (<i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i>), KLL = kronična limfocitna levkemija, CrCl = očistek kreatinina, ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , IGHV = variabilna regija težke verige imunoglobulina, IRC = neodvisni odbor za pregled, N = število, ND = ni doseženo, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, ZAP-70 = z verigo zeta povezana protein-kinaza 70.		

Za heterogeno populacijo nebelcev in za bolnike s stanjem zmogljivosti 2 po ECOG je na voljo malo podatkov.

Slika 1. Kaplan-Meierjeve ocene PFS po oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC) pri predhodno nezdravljeni KLL



Preglednica 2. Povzetek sekundarnih izidov z zdravilom Arzerra v kombinaciji s klorambucilom v primerjavi s klorambucilom pri predhodno nezdravljeni KLL

Sekundarni izid po oceni IRC	Klorambucil (N = 226)	Arzerra in klorambucil (N = 221)
Celokupni delež odziva (%)	69	82
95 % IZ	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
Vrednost p	p < 0,001	
Popolni odziv (%)	1	12
Popolni odziv z negativno MRD (% popolnega odziva)	0	37
Mediano trajanje odziva, vsi bolniki, meseci	13,2	22,1
95 % IZ	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
Vrednost p	p < 0,001	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, KLL = kronična limfocitna levkemija, CR = popolni odziv, IRC = neodvisni odbor za pregled, MRD = minimalna rezidualna bolezen, N = število, ORR = celokupni delež odziva

Študija OMB115991 je ocenila učinkovitost zdravila Arzerra v kombinaciji z bendamustinom pri 44 bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL, ki niso bili primerni za zdravljenje na podlagi fludarabina. Bolniki so prejeli zdravilo Arzerra v intravenski infuziji vsak mesec (1. cikel 300 mg 1. dan in 1.000 mg 8. dan, nadaljnji ciklusi: 1.000 mg 1. dan vsakih 28 dni) v kombinaciji z intravenskim bendamustinom 90 mg/m² na 1. in 2. dan vsakih 28. dni. Bolniki so zdravljenje prejeli največ 6 ciklov. Mediano število pri bolnikih dokončanih ciklov je bilo 6 (celotni odmerek zdravila Arzerra 6.300 mg).

Primarni opazovani dogodek je bil celokupni delež odziva po oceni raziskovalca na podlagi smernic IWCLL 2008.

Rezultati te študije so pokazali, da je zdravilo Arzerra v kombinaciji z bendamustinom učinkovito zdravljenje s celokupnim deležem odziva 95 % (95 % IZ: 85, 99) in 43 % popolnega odziva. Več kot polovica bolnikov (56 %) s popolnim odzivom je imela po koncu preučevanega zdravljenja negativno MRD.

Na voljo ni podatkov, ki bi primerjali zdravilo Arzerra v kombinaciji z bendamustinom ali s klorambucilom proti na rituksimabu temelječem režimu, kot na primer rituksimab s klorambucilom. Zato korist te nove kombinacije proti na rituksimabu temelječem režimu ni poznana.

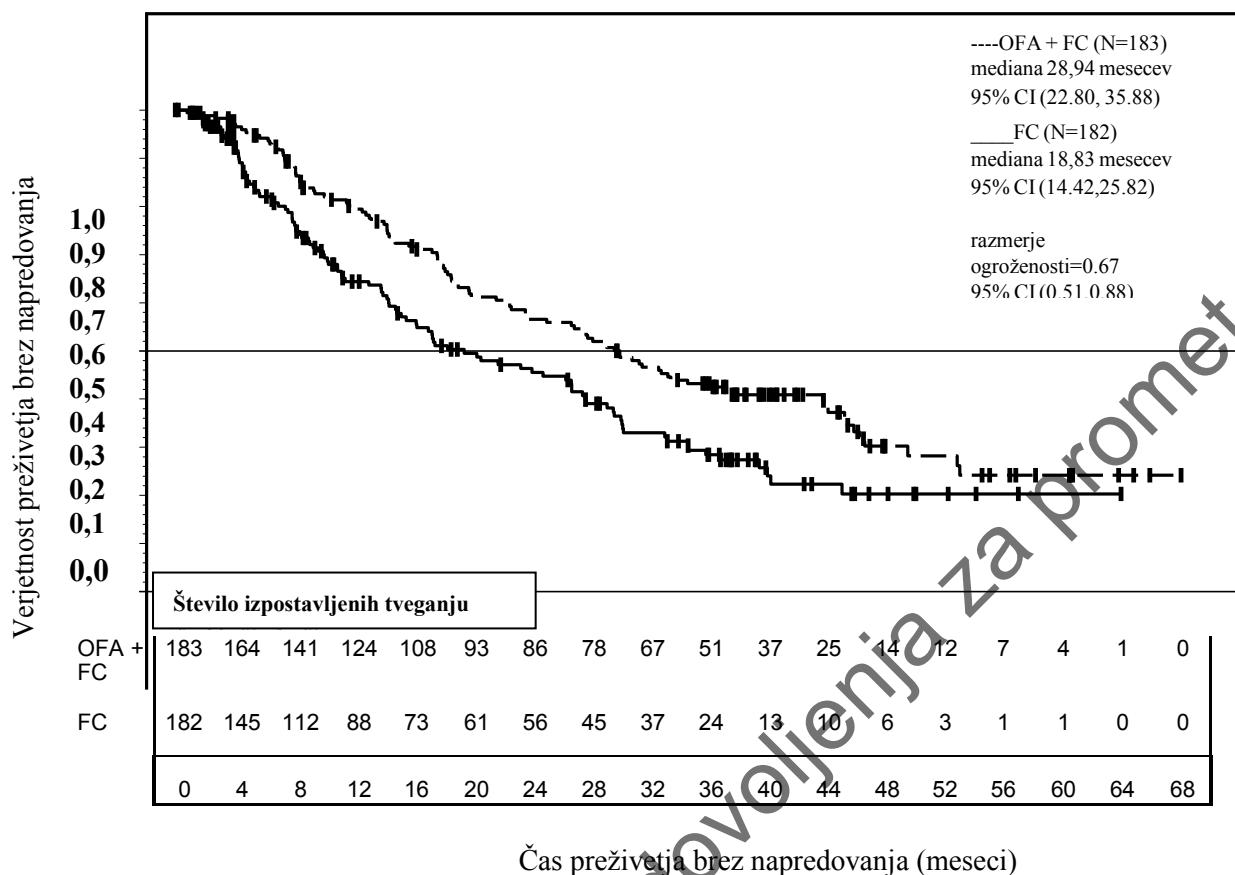
Ponovitev KLL

V študiji OMB110913 (randomizirani, odprti, vzporedni multicentrični študiji) so ocenjevali učinkovitost ofatumumaba v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom v primerjavi z učinkovitostjo fludarabina in ciklofosfamida pri 365 bolnikih s ponovitvijo KLL (ki so bili opredeljeni kot bolniki, ki so prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje KLL in so predhodno že dosegli popolno/delno remisijo oziroma popolni/delni odziv, vendar so se pri njih po šestih ali več mesecih pokazali znaki napredovanja bolezni). Izhodiščne karakteristike bolezni in prognostični označevalci so bili v obeh študijskih skupinah enakovredno razporejeni in reprezentativni za populacijo bolnikov s ponovitvijo KLL. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: od 32 do 90 let, 7 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več), 60 % je bilo moških in 16 %, 55 % oziroma 28 % bolnikov je imelo stadij A, B oziroma C po Binetu. Večina bolnikov (81 %) je prejela 1-2 predhodni liniji zdravljenja (med njimi je približno 50 % prejelo eno predhodno zdravljenje). 21 % bolnikov je predhodno že prejelo rituksimab. Mediana ocena CIRS je bila 7 (razpon: od 4 do 17). 36 % bolnikov je imelo očistek kreatinina <70 ml/min. 93 % bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0 ali 1. Za heterogeno populacijo nebelcev in za bolnike s stanjem zmogljivosti 2 po ECOG je na voljo malo podatkov.

Bolniki so prejeli ofatumumab v intravenskih infuzijah (1. cikel: 300 mg 1. dan in 1.000 mg 8. dan; nadaljnji ciklusi: 1.000 mg 1. dan vsakih 28 dni). Približno 90 % bolnikov je prejelo 3-6 ciklov ofatumumaba in 66 % bolnikov je zaključilo 6 ciklov.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *progression-free survival*), kot ga je ocenil slepljeni neodvisni odbor za pregled (IRC) na podlagi leta 2008 posodobljenih smernic delovne skupine NCI-WG (*National Cancer Institute Working Group*). V skupini z ofatumumabom skupaj s fludarabinom in ciklofosfamidom (OFA+FC) je bilo preživetje brez napredovanja bolezni daljše kot v skupini s fludarabinom in ciklofosfamidom (FC) (28,9 meseca v primerjavi z 18,8 meseca; razmerje ogroženosti: 0,67; 95% IZ: 0,51-0,88, $p = 0,0032$), kar pomeni podaljšanje medianega preživetja brez napredovanja bolezni za 10 mesecev (glejte sliko 2). Lokalno ocenjeno preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca se je ujemalo s primarnim opazovanim dogodkom in je pokazalo podaljšanje mediane preživetja brez napredovanja bolezni za približno 11 mesecev (27,2 meseca v skupini OFA+FC v primerjavi s 16,8 meseca v skupini FC; razmerje ogroženosti 0,66 (95% IZ: 0,51, 0,85, $p = 0,0009$).

Slika 2 Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih s ponovitvijo KLL



Odbor IRC je ocenil tudi celokupni delež odziva (ORR) na podlagi leta 2008 posodobljenih smernic NCI-WG. Celokupni delež odziva je bil v skupini OFA+FC višji kot v skupini FC (84 % v primerjavi z 68 %, $p = 0,0003$). Mediani čas do naslednjega zdravljenja je bil v skupini OFA+FC daljši kot v skupini FC (48,1 meseca v primerjavi s 40,1 meseca; razmerje ogroženosti: 0,73; 95% IZ: 0,51-1,05). Mediani čas do napredovanja bolezni je bil v skupini OFA+FC daljši kot v skupini FC (42,1 meseca v primerjavi s 26,8 meseca; razmerje ogroženosti: 0,63; 95% IZ: 0,45-0,87).

Z medianim trajanjem opazovanja približno 34 mesecev je bilo poročanih 67 smrti (37%) v skupini OFA+FC in 69 smrti v skupini FC. Rezultati za celokupno preživetje (OS) so pokazali razmerje ogroženosti 0,78, (56,4 meseca v skupini OFA+FC v primerjavi s 45,8 meseca v skupini FC; 95% IZ: 0,56-1,09; $p = 0,1410$).

Refraktarna KLL

Zdravilo Arzerra je bilo uporabljeno v monoterapiji pri 223 bolnikih z refraktarno KLL (študija Hx-CD20-406). Mediana starost bolnikov je bila 64 let (razpon: od 41 do 87 let) in večina je bila moških (73 %) in belcev (96 %). Bolniki so v povprečju dobili 5 predhodnih zdravljenj, vključno z rituksimabom (57 %). Od teh 223 bolnikov je bilo 95 neodzivnih na zdravljenje s fludarabinom in alemtuzumabom (neodzivnost je bila opredeljena kot nedoseganje vsaj delnega odziva na zdravljenje s fludarabinom ali alemtuzumabom ali napredovanje bolezni v 6 mesecih po zadnjem odmerku fludarabina ali alemtuzumaba). Izhodiščni citogenetski (FISH) podatki so bili na voljo za 209 bolnikov. 36 bolnikov je imelo normalen kariotip in kromosomske aberacije so odkrili pri 174 bolnikih: 47 bolnikov je imelo delecijo 17p, 73 bolnikov delecijo 11q, 23 bolnikov trisomijo 12q in 31 bolnikov delecijo 13q kot edino nepravilnost.

Celokupni delež odziva je bil pri bolnikih, neodzivnih na fludarabin in alemtuzumab, 49 % (za povzetek podatkov o učinkovitosti v tej študiji glejte preglednico 3). Med bolniki, ki so predhodno dobivali rituksimab v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, je bil delež odziva na zdravljenje z zdravilom Arzerra podoben kot med bolniki, ki predhodno niso dobivali rituksimaba.

Preglednica 3. Povzetek odziva na zdravilo Arzerra pri bolnikih z refraktarno KLL

(Primarni) opazovani dogodek ¹	Bolniki, pri katerih je bolezen neodzivna na zdravljenje s fludarabinom in alemtuzumabom n = 95
Celotni delež odziva Odzivni bolniki, n (%) 95,3 % IZ (%)	47 (49) 39, 60
Delež odziva pri bolnikih, predhodno zdravljenih z rituksimabom Odzivni bolniki, n (%) 95 % IZ (%)	25/56 (45) 31; 59
Delež odziva pri bolnikih s kromosomsko nenormalnostjo Delecija 17p Odzivni bolniki, n (%) 95 % IZ (%) Delecija 11q Odzivni bolniki, n (%) 95 % IZ (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Mediano celokupno preživetje Meseci 95 % IZ	13,9 9,9; 18,6
Preživetje brez napredovanja Meseci 95 % IZ	4,6 3,9; 6,3
Mediano trajanje odziva Meseci 95 % IZ	5,5 3,7; 7,2
Mediani čas do naslednjega zdravljenja KLL Meseci 95 % IZ	8,5 7,2; 9,9
¹ Celotni odziv je ocenil neodvisni Odbor za oceno na podlagi smernic NCI-WG (<i>National Cancer Institute Working Group</i>) za KLL iz leta 1996.	

Izboljšanje je bilo ugotovljeno tudi po merilih NCI-WG za odziv. To je obsegalo izboljšanje glede konstitutivnih simptomov, limfadenopatije, povečanja organov in citopenij (glejte preglednico 4).

Preglednica 4. Povzetek minimalno 2 meseca trajajočega kliničnega izboljšanja pri refraktarnih bolnikih z izhodiščnimi nepravilnostmi

Kriterij učinkovitosti ali hematološki parameter ^a	Bolniki z doseženo koristjo/bolniki z izhodiščno nepravilnostjo (%)
	Bolniki, pri katerih je bolezen neodzivna na zdravljenje s fludarabinom in alemtuzumabom
Število limfocitov ≥ 50 % zmanjšanje Normalizacija ($\leq 4 \times 10^9$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Popolno izginotje konstitutivnih simptomov ^b	21/47 (45)
Limfadenopatija ^c ≥ 50 % izboljšanje Popolno izginotje	51/88 (58) 17/88 (19)
Splenomegalija ≥ 50 % izboljšanje Popolno izginotje	27/47 (57) 23/47 (49)
Hepatomegalija ≥ 50 % izboljšanje Popolno izginotje	14/24 (58) 11/24 (46)
Hemoglobin < 11 g/dl izhodiščno do > 11 g/dl poizhodiščno	12/49 (24)
Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$ izhodiščno do > 50 % povečanje ali $> 100 \times 10^9/l$ poizhodiščno	19/50 (38)
Nevtrofilci < $1 \times 10^9/l$ izhodiščno do $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
a	Izključuje obiske bolnika od datuma prve transfuzije, zdravljenja z eritropoetinom ali zdravljenja z rastnimi faktorji. Pri bolnikih z manjkajočimi izhodiščnimi podatki so bili na izhodišče preneseni zadnji presejalni podatki/podatki dobljeni zunaj časovnega razporeda.
b	Popolno izginotje simptomov (zvišane telesne temperature, nočnega znojenja, utrujenosti, hujšanja), opredeljeno kot prisotnost kateregakoli simptoma izhodiščno, ki mu je sledila odsotnost simptomov
c	Limfadenopatija, merjena z vsoto zmnožkov največjih premerov (SPD), ocenjenih s kliničnim pregledom.

Zdravilo Arzerra so dajali tudi skupini bolnikov (n = 112) z masivno limfadenopatijo (opredeljeno kot vsaj ena bezgavka > 5 cm), ki so bili prav tako neodzivni na fludarabin. Celokupni delež odziva v tej skupini je bil 43 % (95,3 % IZ: 33, 53). Mediani čas brez napredovanja je bil 5,5 meseca (95 % IZ: 4,6, 6,4) in mediana celokupnega preživetja 17,4 meseca (95 % IZ: 15,0, 24,0). Delež odziva pri bolnikih, predhodno zdravljenih z rituksimabom, je bil 38 % (95 % IZ: 23, 61). Bolniki so doživeli tudi primerljivo klinično izboljšanje, kar zadeva končne točke učinkovitosti in hematološke parametre, navedene zgoraj, kakor bolniki, pri katerih je bolezen neodzivna na zdravljenje s fludarabinom in alemtuzumabom.

Poleg tega so z zdravilom Arzerra zdravili še skupino bolnikov (n = 16), ki niso prenašali ali niso bili primerni za zdravljenje s fludarabinom in/ali niso prenašali zdravljenja z alemtuzumabom. Celotni delež odziva v tej skupini je bil 63 % (95,3 % IZ: 35, 85).

Pri bolnikih z masivno, proti fludarabinu odporno KLL in vsaj 2 neuspešnima predhodnima zdravljenjema (n = 122) so opravili odprto, randomizirano študijo z dvema skupinama (OMB114242), v kateri so monoterapijo z zdravilom Arzerra (n = 79) primerjali z zdravljenjem po zdravnikovi izbiri (n = 43). Primarna končna točka, preživetje brez napredovanja po oceni neodvisnega odbora za pregled, se ni statistično značilno razlikovala (5,4 meseca v primerjavi s 3,6 meseca, razmerje ogroženosti 0,79, p = 0,27). Preživetje brez napredovanja je bilo v skupini, ki je prejela monoterapijo z zdravilom Arzerra, podobno kot med monoterapijo z zdravilom Arzerra v študiji Hx-CD20-406.

Študija razpona odmerka (Hx-CD20-402) je bila opravljena pri 33 bolnikih z relapsom ali neozdravljivo KLL. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 27 do 82 let), večina je bila moških (58 %) in vsi so bili belci. Zdravljenje z zdravilom Arzerra (uporabljenim kot 4 infuzije enkrat na teden) je v skupini z največjim odmerkom povzročilo 50 % objektivni delež odziva (1. odmerek: 500 mg, 2., 3. in 4. odmerek: 2.000 mg) ter je vključevalo 12 delnih odzivov in en nodularni delni odziv. V skupini z največjim odmerkom je bil mediani čas do napredovanja 15,6 tedna (95 % IZ: od 15 do 22,6) v celotni analizirani populaciji in 23 tednov (IZ: od 20 do 31) pri odzivnih bolnikih. Odziv je trajal 16 tednov (IZ: od 13 do 19), čas do naslednjega zdravljenja KLL pa je bil 52,4 tedna (IZ: od 36,9 do neocenljivo).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Arzerra za vse podskupine pediatrične populacije za kronično limfocitno levkemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V celoti je bila farmakokinetika ofatumumaba približno enaka pri vseh indikacijah ne glede na to, ali je šlo za samostojno uporabo ali uporabo v kombinaciji s fludarabinom in ciklofosfamidom ali s klorambucilom. Farmakokinetika ofatumumaba je bila nelinearna zaradi njegovega očistka, ki se s časom zmanjšuje.

Absorpcija

Zdravilo Arzerra se uporablja v intravenski infuziji, zato podatki o absorpciji niso smiselno potrebni.

Porazdelitev

Ofatumumab ima majhen volumen porazdelitve; povprečna vrednost V_{ss} v različnih študijah, z različnimi odmerki in različnim številom infuzij sega od 1,7 do 8,1 l.

Biotransformacija

Ofatumumab je beljakovina, katere pričakovana presnovna pot je razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisliline s povsod prisotnimi proteolitičnimi encimi. Klasične študije glede biotransformacije niso bile izvedene.

Izločanje

Ofatumumab se izloča po dveh poteh: po ciljno neodvisni poti, tako kot druge molekule IgG, in po ciljni poti, povezani z vezavo na celice B. Po prvi infuziji ofatumumaba se je pojavilo hitro in dolgotrajno zmanjšanje števila celic B CD20⁺, s čimer se je zmanjšalo število celic CD20⁺, ki so bile na voljo za vezavo protitelesa po nadaljnjih infuzijah. Zaradi tega so bili po poznejših infuzijah očistki ofatumumaba manjši in t_{1/2} bistveno daljši kot po začetni infuziji. Med ponavljajočimi se infundiranjimi vsak teden sta se AUC in C_{max} ofatumumaba povečali bolj kot pričakovano kopičenje na podlagi podatkov o prvi infuziji.

Starejši (stari \geq 65 let)

Farmakokinetična analiza populacije več študij (bolniki v starosti od 21 do 87 let) je pokazala, da starost ni pomemben dejavnik farmakokinetike ofatumumaba.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike ni.

Spol

Navzkrižna populacijska analiza je pokazala zmeren vpliv (12 %) spola na centralni volumen porazdelitve ofatumumaba; pri ženskah so ugotovili večji vrednosti C_{max} in AUC (48 % bolnikov v tej analizi je bilo moških in 52 % žensk). Ti učinki niso klinično pomembni in odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

V analizi populacije več študij se izhodiščno izračunani očistek kreatinina pri bolnikih z očistkom kreatinina od 26 do 287 ml/min ni izkazal za pomemben dejavnik farmakokinetike ofatumumaba. Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina $>$ 30 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $<$ 30 ml/min).

Okvara jeter

Formalnih študij za preučitev vpliva okvare jeter niso izvedli. Molekule IgG1, kot je ofatumumab, se razgradijo s povsod prisotnimi proteolitičnimi encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo. Zato ni verjetno, da bi spremenjeno delovanje jeter vplivalo na izločanje ofatumumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebnih tveganj za človeka.

Intravenska oziroma subkutana uporaba je pri opicah povzročila pričakovano zmanjšanje števila perifernih celic B in celic B v limfatičnem tkivu, brez spremljajočih toksikoloških ugotovitev. Po pričakovanju so zabeležili manjši humoralni imunski odziv IgG na hemocianin školjke, ni pa bilo nobenih učinkov na pozno preobčutljivost. Pri nekaterih živalih se je večja razgradnja eritrocitov domnevno pojavila zaradi opičjih protiteles proti zdravilu na eritrocitih. Ugotovljeno povečanje števila retikulocitov pri teh opicah je pokazalo regenerativen odziv v kostnem mozgu.

Intravensko dajanje ofatumumaba nosečim opicam cynomolgus v odmerku 100 mg/kg enkrat na teden od 20. do 50. dneva gestacije ni izzvalo toksičnih učinkov pri samici ali plodu in tudi ni imelo teratogenih učinkov. Ob koncu organogeneze (48. dan gestacije) je izpostavljenost ofatumumabu (AUC_{inf}) ustrezala 0,46 do 3,6-kratni vrednosti izpostavljenosti pri ljudeh po osmi infuziji najvišjega priporočenega odmerka za človeka 2.000 mg. Na 100. dan gestacije so v fetalni popkovnični krvi in vranicnem tkivu ugotovili zmanjšanje števila celic B, povezano s farmakološkim delovanjem ofatumumaba. V skupini z nižjimi odmerki se je masa vranice zmanjšala za približno 15 %, v skupini z višjimi odmerki pa za približno 30 % v primerjavi s kontrolnimi vrednostmi. Študije prenatalnega in postnatalnega razvoja niso bile izvedene. Postnatalno okrevanje tako ni bilo ugotovljeno.

Ofatumumab je monoklonsko protitelo, zato z njim niso bile opravljene študije genotoksičnosti in kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Arginin
Natrijev acetat (E262)
Natrijev klorid
Polisorbat 80 (E433)
Dinatrijev edetat (E386)
Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viala
3 leta

Razredčena raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 48 ur v okoljskih pogojih (temperatura do 25 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je priprava/redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume in s prekrivno zaporo iz aluminija; viala vsebuje 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Arzerra je na voljo v pakiranjih po 3 viale.

Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume in s prekrivno zaporo iz aluminija; viala vsebuje 50 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Arzerra je na voljo v pakiranjih po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Redčenje

Zdravilo Arzerra koncentrat za raztopino za infundiranje ne vsebuje konzervansov, zato mora biti redčenje opravljeno v aseptičnih pogojih. Razredčeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah po pripravi. Vso neuporabljeno raztopino, ki po tem času ostane, je treba zavreči.

Pred redčenjem zdravila Arzerra

Pred redčenjem je treba preveriti, da koncentrat zdravila Arzerra ne vsebuje delcev in ni obarvan. Ofatumumab mora biti brezbarvna do svetlo rumena raztopina. Če je koncentrat zdravila Arzerra obarvan, ga ne uporabite.

Ne stresajte vial ofatumumaba, da boste opravili ta pregled.

Redčenje raztopine za infundiranje

Koncentrat zdravila Arzerra je treba pred uporabo razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, upoštevajte aseptičen postopek.

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Odmerek 300 mg: Uporabite 3 vial (skupaj 15 ml, 5 ml na vialo)

- Iz 1.000-ml vrečke 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje potegnite 15 ml raztopine in jih zavrzite.
- Potegnite 5 ml ofatumumaba iz vsake od 3 vial in ga injicirajte v 1.000-ml vrečko.
- Ne stresajte, ampak razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Odmerek 1.000 mg: Uporabite 1 vialo (skupaj 50 ml, 50 ml na vialo)

- Iz 1.000-ml vrečke 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje potegnite 50 ml raztopine in jih zavrzite.
- Potegnite 50 ml ofatumumaba iz vial in ga injicirajte v 1.000-ml vrečko.
- Ne stresajte, ampak razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

Odmerek 2.000 mg: Uporabite 2 viali (skupaj 100 ml, 50 ml na vialo)

- Iz 1.000-ml vrečke 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje potegnite 100 ml raztopine in jih zavrzite.
- Potegnite 50 ml ofatumumaba iz vsake od obeh vial in ga injicirajte v 1.000-ml vrečko.
- Ne stresajte, ampak razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

Zdravila Arzerra ne smete dajati intravensko s potiskom ali v bolusu. Uporabite intravensko infuzijsko črpalko.

Infundiranje mora biti dokončano v 24 urah po pripravi. Po tem času vso neuporabljeno raztopino zavrzite.

Zdravila Arzerra se ne sme mešati z drugimi zdravili ali je dajati kot infuzije z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami. Da boste preprečili mešanje, intravenski kanal pred uporabo ofatumumaba in po njej izperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Predhodno nezdravljena KLL in ponovitev KLL

Prvo infuzijo je treba dati v 4,5 ure (glejte poglavje 4.2) po periferni liniji ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu:

Če je bila prva infuzija dokončana brez hudih neželenih reakcij, je treba preostale infuzije po 1.000 mg dati v 4 urah (glejte poglavje 4.2) po periferni liniji ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu. Če pride do kakršnih koli neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (za več informacij glejte poglavje 4.2).

Razpored infuzij

Čas po začetku infuzije (minute)	1. infuzija	Nadaljnje infuzije*
	hitrost infundiranja (ml/uro)	hitrost infundiranja (ml/uro)
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

* Če se je predhodno infundiranje končalo brez hudih z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila. Če pride do kakršnihkoli z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Refraktarna KLL

Prvo in drugo infundiranje zdravila morata trajati 6,5 ure (glejte poglavje 4.2); infuziji je treba dati po perifernem kanalu ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu:

Če se je drugo infundiranje končalo brez hude reakcije, je treba preostale infuzije (3-12) dati v 4 urah (glejte poglavje 4.2) po perifernem kanalu ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu. Če pride do kakršnihkoli neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (za več informacij glejte poglavje 4.2).

Razpored infuzij

Čas po začetku infuzije (minute)	1. in 2. infuzija	3.* do 12. infuzija
	hitrost infundiranja (ml/uro)	hitrost infundiranja (ml/uro)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

* Če se je drugo infundiranje končalo brez hudih z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila. Če pride do kakršnihkoli z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavijo kakšne neželene reakcije, je treba hitrost infundiranja zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

EU/1/10/625/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 17. februar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Velika Britanija

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Velika Britanija

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Velika Britanija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ofatumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 20 mg ofatumumaba.
Vsaka viala vsebuje 100 mg ofatumumaba v 5 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: arginin, natrijev acetat (E262), natrijev klorid, polisorbit 80 (E433), dinatrijev edetat (E386), klorovodikovo kislino (E507), vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/5 ml

3 viale

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/625/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arzerra 100 mg sterilni koncentrat
ofatumumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ofatumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 20 mg ofatumumaba.
Vsaka viala vsebuje 1.000 mg ofatumumaba v 50 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: arginin, natrijev acetat (E262), natrijev klorid, polisorbit 80 (E433), dinatrijev edetat (E386), klorovodikovo kislino (E507), vodo za injekcije. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1000 mg/50 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/625/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arzerra 1000 mg sterilni koncentrat
ofatumumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 mg/50 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Arzerra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje Arzerra 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ofatumumab

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Arzerra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Arzerra
3. Kako boste prejeli zdravilo Arzerra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arzerra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arzerra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Arzerra vsebuje ofatumumab, ki spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa.

Zdravilo Arzerra se uporablja za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (KLL). KLL je krvni rak, ki prizadene vrsto belih krvnih celic, imenovanih limfociti. Limfociti se pri tej bolezni razmnožujejo prehitro in živijo predolgo, zato jih je v krvi preveč. Bolezen lahko prizadene tudi druge organe v telesu. Protitelo v zdravilu Arzerra prepozna določeno snov na površini limfocitov in povzroči, da limfociti odmrejo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Arzerra

Zdravila Arzerra ne smete prejeti:

- če ste alergični (preobčutljivi) na ofatumumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da kaj od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Arzerra se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli **težave s srcem**,
- če imate **bolezen pljuč**,

Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da kaj od tega velja za vas. Med zdravljenjem z zdravilom Arzerra boste morda potrebovali dodatne kontrole.

Zdravnik vam bo pred zdravljenjem z zdravilom Arzerra in med zdravljenjem morda kontroliral količino elektrolitov, npr. količino magnezija in kalija v krvi. Če bo zdravnik pri vas odkril kakršnokoli neravnovesje elektrolitov, vas bo morda zdravil.

Cepjenja in zdravilo Arzerra

Če imate predvideno kakšno cepljenje, morate zdravniku ali osebi, ki vam da cepivo, povedati, da se zdravite z zdravilom Arzerra. Vaš odziv na cepivo je lahko oslavljen in lahko se zgodi, da po cepljenju niste povsem zaščiteni.

Hepatitis B

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arzerra morate opraviti testiranje za hepatitis B (bolezen jeter). Če ste kdaj imeli hepatitis B, lahko zdravilo Arzerra povzroči ponovno aktiviranje bolezni. Da bi to preprečil, vam bo zdravnik morda predpisal ustrezno protivirusno zdravilo.

Če imate ali ste imeli hepatitis B, to povejte zdravniku, preden dobite zdravilo Arzerra.

Infuzijske reakcije

Zdravila te vrste (*monoklonska protitelesa*) lahko med injiciranjem v telo povzročijo infuzijske reakcije. Kot pomoč za zmanjšanje morebitne reakcije boste dobili zdravila, npr. antihistaminike, steroide ali zdravila proti bolečinam. Glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Če mislite, da ste imeli tako reakcijo že kdaj prej, morate to povedati zdravniku, preden dobite zdravilo Arzerra.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Med uporabo zdravil, kot je zdravilo Arzerra, je bila opisana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML); to je resna in smrtno nevarna bolezen možganov. **Zdravniku morate nemudoma povedati**, če se vam pojavijo poslabšanje spomina, motnje mišljenja, težave s hojo ali izguba vida. Če ste imeli te simptome že pred zdravljenjem z zdravilom Arzerra, **morate zdravniku nemudoma povedati** za vsako spremembo teh simptomov.

Zapora črevesja

Takoj obvestite zdravnika, če pride do zaprtja (zapeke), otekanja trebuha ali bolečin v trebuhu. To so lahko simptomi zapore črevesja, zlasti v zgodnjih fazah zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Ni znano, ali zdravilo Arzerra deluje pri otrocih in mladostnikih. Zato zdravila Arzerra pri otrocih in mladostnikih ni priporočljivo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Arzerra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in druga zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Arzerra po navadi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

- Zdravniku povejte, če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravnik bo pretehtal koristi zdravljenja z zdravilom Arzerra med nosečnostjo za vas v primerjavi s tveganjem za vašega otroka.
- Da ne boste zanosili, morate med zdravljenjem z zdravilom Arzerra in še najmanj 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Arzerra uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Če želite po tem obdobju zanositi, se posvetujte z zdravnikom.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Arzerra zanosite, morate o tem obvestiti zdravnika.

Ni znano, ali sestavine zdravila Arzerra pri človeku prehajajo v materino mleko. Dojenje ni priporočljivo med zdravljenjem z zdravilom Arzerra in še 12 mesecev po zadnjem odmerku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Arzerra vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Arzerra vsebuje natrij

Zdravilo Arzerra vsebuje 34,8 mg natrija v vsakem 300 mg odmerku, 116 mg natrija v vsakem 1.000 mg odmerku in 232 mg natrija v vsakem 2.000 mg odmerku. To morate upoštevati, če ste na dieti s kontroliranim vnosom natrija.

3. Kako boste prejeli zdravilo Arzerra

Če imate vprašanja o uporabi zdravila Arzerra, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, ki vam daje infuzijo.

Običajen odmerek

Običajen odmerek zdravila Arzerra za prvo infundiranje je 300 mg. Ta odmerek se za preostala infundiranja poveča, po navadi do 1.000 mg ali 2.000 mg.

Kako se daje to zdravilo

Zdravilo Arzerra se daje v veno (intravensko) kot infuzija (kapalna) v obdobju nekaj ur.

Če se do zdaj še niste zdravili zaradi KLL, boste dobili največ 13 infuzij. Dobili boste začetno infuzijo, ki ji bo 7 dni pozneje sledila druga infuzija. Preostale infuzije boste nato dobili enkrat na mesec do 11 mesecev.

Če ste se že zdravili zaradi KLL, a se je bolezen pri vas ponovila, boste dobili največ 7 infuzij. Dobili boste začetno infuzijo, ki ji bo čez 7 dni sledila druga infuzija. Preostale infuzije boste nato dobili enkrat na mesec do 6 mesecev.

Če ste se že zdravili zaradi KLL, boste praviloma dobili ciklus 12 infuzij. Osem tednov boste dobivali po eno infuzijo na teden. Temu bo sledil štiri- do pettedenski presledek. Preostale infuzije boste nato dobivali štiri mesece po enkrat na mesec.

Zdravila, uporabljena pred vsakim infundiranjem

Pred vsakim infundiranjem zdravila Arzerra boste dobili t. i. **premedikacijo** – zdravila, ki pomagajo zmanjšati reakcije, povezane z infundiranjem. Med njimi so lahko antihistaminiki, steroidi in zdravila proti bolečinam. Zdravstveno osebje vas bo natančno nadziralo in če se vam pojavijo kakšne reakcije, jih bodo zdravili.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Z infundiranjem povezane reakcije

Zdravila te vrste (monoklonska protitelesa) lahko povzročijo z infundiranjem povezane reakcije, ki so včasih hude in lahko povzročijo smrt. Verjetnejše so med prvim zdravljenjem.

Zelo pogosti simptomi z infundiranjem povzane reakcije (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- siljenje na bruhanje (*navzea*),
- visoka telesna temperatura,
- izpuščaj na koži
- zadihanost, kašelj
- driska
- pomanjkanje energije

Pogosti simptomi z infundiranjem povezane reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- alergijske reakcije, včasih hude, s simptomi, ki vključujejo dvignjen srbeč izpuščaj, oteklost obraza ali ust (angioedem), ki povzroči težave z dihanjem in nenaden padec krvnega tlaka,
- težko dihanje, kratka sapa, tiščanje v prsih, kašelj,
- nizek krvni tlak (lahko povzroči omotičnost, ko vstanete),
- zardevanje
- čezmerno znojenje,
- tresenje ali drgetanje,
- hitro bitje srca,
- glavobol,
- bolečine v hrbtu,
- visok krvni tlak,
- bolečine ali draženje v žrelu,
- zamašen nos.

Občasni simptomi z infundiranjem povezanih reakcij (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- anafilaktična reakcija, ki lahko vključuje anafilaktični šok, s simptomi, ki so med drugim lahko zadihanost ali oteženo dihanje, piskajoče dihanje ali kašelj, občutek pred izgubo zavesti, omotičnost, spremenjena raven zavesti, nizek krvni tlak, prisotno ali odsotno blago srbenje po celem telesu, pordelost kože, otekanje v obraz in/ali žrelo oziroma grlo, pomodrelost ustnic, jezika ali kože
- tekočina v pljučih (pljučni edem), ki povzroča zasoplost
- počasen srčni utrip
- pomodrelost ustnic in okončin (možni znaki slabe oskrbe s kisikom).

Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb:

- pogoste okužbe, zvišana telesna temperatura, mrazenje, vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustni votlini zaradi okužbe
- zvišana telesna temperatura, kašelj, oteženo dihanje, piskajoče dihanje, kar so možni simptomi okužbe pljuč ali dihalnih poti (dihal), kar vključuje tudi pljučnico,
- vnetje žrela oziroma grla, občutek pritiska v predelu lic in čela, okužbe ušes, nosu ali žrela.

Zelo pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- majhno število belih krvnih celic (nevtropenija),
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija).

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb:

- zvišana telesna temperatura ali pa močno znižana telesna temperatura, bolečina v prsnem košu, zadihanost ali pospešeno dihanje, tresenje, mrazenje, zmedenost, omotičnost, zmanjšano odvajanje vode (uriniranje) in hitro bitje srca (možni simptomi okužbe krvi)
- bolečine pri uriniranju ali oteženo uriniranje, pretiran občutek nuje po uriniranju, okužbe sečil,
- pasovec, ustnični herpes (možni simptomi okužbe, ki jo povzroča kateri od herpesvirusov in je lahko huda).

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- majhno število trombocitov v krvi (celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi).

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 oseb:

- zapora črevesa, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu.
 - Če imate dolgotrajne bolečine v trebuhu, **čim prej pojdite k zdravniku**.
- porumenela koža in oči, občutek slabosti, izguba apetita, temno obarvan urin (možni simptomi nove ali ponovno aktivirane okužbe z virusom hepatitisa B)
- slabšanje spomina, oteženo razmišljanje in težave pri hoji ali poslabšanje vida (možni simptomi progresivne multifokalne levkoencefalopatije)
- zvišanje kalija, fosfata in sečne kisline v krvi lahko povzroči težave z ledvicami (sindrom lize tumorja).

Med simptomi te motnje so:

- manjše nastajanje urina, kot je normalno,
- mišični krči.

Če opazite te simptome, **se čim prej posvetujte z zdravnikom**.

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- težave s strjevanjem krvi,
- nezadostno nastajanje rdečih ali belih krvnih celic v kostnem mozgu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arzerra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčeno raztopino za infundiranje shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in jo uporabite v 24 urah. Vso neporabljeno raztopino za infundiranje morate zavreči 24 ur po pripravi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arzerra

- Učinkovina je ofatumumab. En ml koncentrata vsebuje 20 mg ofatumumaba.
- Druge sestavine zdravila so arginin, natrijev acetat (E262), natrijev klorid, polisorbit 80 (E433), dinatrijev edetat (E386), klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH), voda za injekcije (glejte poglavje 2 pod naslovom "Zdravilo Arzerra vsebuje natrij").

Izgled zdravila Arzerra in vsebina pakiranja

Zdravilo Arzerra je brezbarvni do svetlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje.

Arzerra 100 mg je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 3 viale. Vsaka steklena viala je zaprta z gumijastim zamaškom, ki ima prekrivno zaporo iz aluminija, in vsebuje 5 ml koncentrata (100 mg ofatumumaba).

Arzerra 1000 mg je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 vialo. Vsaka steklena viala je zaprta z gumijastim zamaškom, ki ima prekrivno zaporo iz aluminija, in vsebuje 50 ml koncentrata (1000 mg ofatumumaba).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

Izdelovalec

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Velika Britanija
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Velika Britanija
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuremberg, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1) Pred redčenjem zdravila Arzerra

Pred redčenjem morate preveriti, da koncentrat zdravila Arzerra ne vsebuje delcev in ni obarvan. Ofatumumab mora biti brezbarvna do svetlo rumena raztopina. Če je koncentrat zdravila Arzerra obarvan, ga ne uporabite.

Ne stresajte vial ofatumumaba, da boste opravili ta pregled.

2) Redčenje raztopine za infundiranje

Koncentrat zdravila Arzerra je treba pred uporabo razredčiti v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje upoštevaje aseptičen postopek.

Odmerek 300 mg – Uporabite tri vial s 100 mg/5 ml (skupaj 15 ml, 5 ml na vialo):

- Iz 1.000-ml vrečke 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje potegnite 15 ml raztopine in jih zavržite.
- Potegnite 5 ml ofatumumaba iz vsake od treh vial s 100 mg in ga injicirajte v 1.000-ml vrečko.
- Ne stresajte, ampak razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

Odmerek 1.000 mg – Uporabite eno vialo s 1.000 mg/50 ml (skupaj 50 ml, 50 ml na vialo):

- Iz 1.000-ml vrečke 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje potegnite 50 ml raztopine in jih zavržite.
- Potegnite 50 ml ofatumumaba iz vial s 1.000 mg in ga injicirajte v 1.000-ml vrečko.
- Ne stresajte, ampak razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

Odmerek 2.000 mg – Uporabite dve viali s 1.000 mg/50 ml (skupaj 100 ml, 50 ml na vialo):

- Iz 1.000-ml vrečke 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje potegnite 100 ml raztopine in jih zavržite.
- Potegnite 50 ml ofatumumaba iz vsake od obeh vial s 1.000 mg in ga injicirajte v 1.000-ml vrečko.
- Ne stresajte, ampak razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

3) Dajanje razredčene raztopine

Zdravila Arzerra ne smete dajati intravensko s potiskom ali v bolusu. Uporabite intravensko infuzijsko črpalko.

Infundiranje mora biti dokončano v 24 urah po pripravi. Po tem času vso neuporabljeno raztopino zavržite.

Zdravila Arzerra se ne sme mešati z drugimi zdravili ali je dajati kot infuzije z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami. Da boste preprečili mešanje, intravenski kanal pred uporabo ofatumumaba in po njej izperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Predhodno nezdravljena KLL in ponovitev KLL:

Prvo infuzijo je treba dati v 4,5 ure (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila) po periferni liniji ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu:

Če je bila prva infuzija dokončana brez hudih neželenih reakcij, je treba preostale infuzije po 1.000 mg dati v 4 urah (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila) po periferni liniji ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu. Če pride do kakršnih koli neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Razpored infuzij

Čas po začetku infuzije (minute)	1. infuzija	Nadaljnje infuzije*
	hitrost infundiranja (ml/uro)	hitrost infundiranja (ml/uro)
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

* Če se je predhodno infundiranje končalo brez hudih z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila. Če pride do kakršnihkoli z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Refraktarna KLL:

Prvo in drugo infundiranje zdravila morata trajati 6,5 ure (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila); infuziji je treba dati po perifernem kanalu ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu:

Če se je drugo infundiranje končalo brez hude reakcije, je treba preostale infuzije (3-12) dati v 4 urah (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila) po perifernem kanalu ali stalnem katetru in po naslednjem časovnem razporedu. Če pride do kakršnih koli neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Razpored infuzij

Čas po začetku infuzije (minute)	1. in 2. infuzija	3.* do 12. infuzija
	hitrost infundiranja (ml/uro)	hitrost infundiranja (ml/uro)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

* Če se je drugo infundiranje končalo brez hudih z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila. Če pride do kakršnihkoli z infundiranjem povezanih neželenih učinkov zdravila, je treba infundiranje prekiniti in ga znova začeti, ko je bolnikovo stanje stabilno (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.