

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор
Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър концентрат съдържа 20 mg офатумумаб (ofatumumab).

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 100 mg офатумумаб в 5 ml.

Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 1000 mg офатумумаб в 50 ml.

Офатумумаб е човешко моноклонално антитяло, произведено в рекомбинантна миша клетъчна линия (NS0).

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 34,8 mg натрий на доза от 300 mg, 116 mg натрий на доза от 1000 mg и 232 mg натрий на доза от 2000 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилизиран концентрат).

Бистра до опалесцираща, безцветна до бледо жълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нелекувана преди това хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

Arzerra в комбинация с хлорамбуцил или бендамустин е показан за лечение на възрастни пациенти с ХЛЛ, които преди това не са били лекувани и които не са подходящи за терапия, включваща флударабин.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

Рецидивираща ХЛЛ

Arzerra в комбинация с флударабин и циклофосфамид е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивираща ХЛЛ.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

Рефрактерна ХЛЛ

Arzerra е показан за лечение на ХЛЛ при възрастни пациенти, които са рефрактерни на флударабин и алемтузумаб.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Arzerra трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в приложението на противотуморни лекарства и при наличие на условия за незабавно провеждане на реанимация в пълен обем.

Проследяване

По време на приложение на офатумумаб пациентите трябва да се проследяват внимателно за поява на реакции, свързани с инфузията, включително синдром на освобождаване на цитокини, особено по време на първата инфузия.

Премедикация

Пациентите трябва да получават следните лекарства за премедикация 30 минути до 2 часа преди всяка инфузия на Arzerra според следните схеми на прилагане:

Схема за премедикация при приложение на Arzerra

	Нелекувана преди това ХЛЛ или рецидивираща ХЛЛ		Рефрактерна ХЛЛ			
Номер на инфузията	1 и 2	3 до n*	1 и 2	3 до 8	9	10 до 12
Интравенозен кортикостероид (преднизолон или еквивалент)	50 mg	0 до 50 mg**	100 mg	0 до 100 mg**	100 mg	50 до 100 mg***
Парацетамол перорално (ацетаминофен)	1000 mg					
Антихистамин перорално или интравенозно	Дифенхидрамин 50 mg или цетиризин 10 mg (или еквивалент)					
*До 13 инфузии при нелекувана преди това ХЛЛ; до 7 инфузии при рецидивираща ХЛЛ						
**Кортикостероидът може да се намали или да се пропусне за следващите инфузии, по преценка на лекаря, ако не са настъпили тежки нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с инфузията при предшестващата(ите) инфузия(и).						
***Кортикостероидът може да се намали за следващите инфузии, по преценка на лекаря, ако не са настъпили тежки НЛР, свързани с инфузията при предшестващата(ите) инфузия(и).						

Дозировка

Нелекувана преди това ХЛЛ

При нелекувана преди това ХЛЛ препоръчителната дозировка и схема е:

- Цикъл 1: 300 mg на ден 1, последвани 1 седмица по-късно от 1000 mg на ден 8
- Следващи цикли (до постигане на най-добър отговор или до максимум 12 цикъла): 1000 mg на ден 1 на всеки 28 дни.

Всеки цикъл продължава 28 дни и се брои от ден 1 на цикъла.

Най-добър отговор е клиничен отговор, при който няма подобрене с 3 допълнителни цикъла на лечение.

Рецидивираща ХЛЛ

При рецидивираща ХЛЛ препоръчителната дозировка и схема е:

- Цикъл 1: 300 mg на ден 1, последвани 1 седмица по-късно от 1000 mg на ден 8
- Следващи цикли (в продължение на максимум 6 цикъла общо): 1000 mg на ден 1 на всеки 28 дни.

Всеки цикъл продължава 28 дни и се брои от ден 1 на цикъла.

Нелекувана преди това ХЛЛ и рецидивираща ХЛЛ

Първа инфузия

Началната скорост при първата инфузия на Arzerra трябва да бъде 12 ml/h. По време на инфузията скоростта трябва да се увеличава на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 400 ml/h (вж. точка 6.6). Ако се наблюдават НЛР, свързани с инфузията по време на инфузията, вижте по-долу точка „Промяна на дозата и повторно започване на терапия след НЛР, свързани с инфузията“.

Следващи инфузии

Ако предшестващата(ите) инфузия(ии) завърши(ат) без сериозни НЛР, свързани с инфузията, следващите инфузии могат да започнат със скорост от 25 ml/h, като скоростта трябва да се увеличава на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 400 ml/h (вж. точка 6.6). Ако се наблюдават НЛР, свързани с инфузията по време на инфузията, вижте по-долу точка „Промяна на дозата и повторно започване на терапия след НЛР, свързани с инфузията“.

Промяна на дозата и повторно започване на терапия след НЛР, свързани с инфузията

В случай на лека или умерено тежка НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново с два пъти по-ниска скорост от тази при прекъсването, когато състоянието на пациента е стабилно. Ако скоростта на инфузията не е повишавана от началната скорост от 12 ml/час преди прекъсването поради НЛР, инфузията трябва да се започне отново при скорост от 12 ml/час, което е стандартната начална скорост на инфузия. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава удвояване на скоростта на всеки 30 минути).

В случай на тежка НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново със скорост 12 ml/час, когато състоянието на пациента е стабилно. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава увеличаване на скоростта на всеки 30 минути).

Приложението на Arzerra трябва да се спре окончателно при пациентите, които получат анафилактична реакция към лекарствения продукт.

Рефрактерна ХЛЛ

Препоръчителната доза и схема е 12 дози, приложени както следва:

- 300 mg на ден 1, последвани 1 седмица по-късно от
- 2000 mg седмично за 7 дози (инфузии 2 до 8), последвани 4-5 седмици по-късно от
- 2000 mg на всеки 28 дни за 4 дози (инфузии 9 до 12)

Първа и втора инфузия

Началната скорост при първата и втората инфузия на Arzerra трябва да бъде 12 ml на час. По време на инфузията скоростта трябва да се увеличава на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 200 ml на час (вж. точка 6.6). Ако по време на инфузията се наблюдават НЛР, свързани с инфузията, вижте по-долу точка „Промяна на дозата и повторно започване на терапия след НЛР, свързани с инфузията“.

Следващи инфузии

Ако предшестващата(ите) инфузия(ии) завърши(ат) без сериозни НЛР, свързани с инфузията, следващите инфузии могат да бъдат започнати със скорост от 25 ml на час, като скоростта трябва да се увеличава на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 400 ml на час (вж. точка 6.6). Ако по време на инфузията се наблюдават НЛР, свързани с инфузията, вижте по-долу точка „Промяна на дозата и повторно започване на терапия след НЛР, свързани с инфузията“.

Промяна на дозата и повторно започване на терапия след НЛР, свързани с инфузията

В случай на лека или умерено тежка НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново с два пъти по-ниска скорост от тази при прекъсването, когато състоянието на пациента е стабилно. Ако скоростта на инфузията не е повишавана от началната скорост от 12 ml на час преди прекъсването поради НЛР, инфузията трябва да се започне отново при скорост от 12 ml на час, което е стандартната начална скорост на инфузия. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава удвояване на скоростта на всеки 30 минути).

В случай на тежка НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново със скорост 12 ml на час, когато състоянието на пациента е стабилно. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава увеличаване на скоростта на всеки 30 минути).

Приложението на Arzetta трябва да се спре окончателно при пациенти, които получат анафилактична реакция към лекарствения продукт.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Arzetta при деца на възраст под 18 години не са установени. Поради тази причина не се препоръчва приложението на Arzetta в тази пациентска популация.

Старческа възраст

Не са наблюдавани значими разлики, свързани с възрастта, по отношение на безопасността и ефикасността (вж. точка 5.1). Въз основа на наличните данни за безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания на Arzetta при пациенти с бъбречно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата при леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания на Arzetta при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това е малко вероятно при пациентите с чернодробно увреждане да се наложи корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Arzetta е предназначена за интравенозна инфузия и трябва да се разрежда преди приложение. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към офатумумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции, свързани с инфузията

Интравенозният офатумумаб е свързан с реакции, които могат да се дължат на инфузията. Тези реакции могат да доведат до временно прекъсване или до спиране на лечението.

Премедикацията намалява реакциите, свързани с инфузията, но все пак те може да се развият, най-вече по време на първата инфузия. Реакциите, свързани с инфузията може да включват, но не са ограничени до анафилактични събития, бронхоспазъм, сърдечни проблеми (напр. миокардна исхемия/инфаркт, брадикардия), студени тръпки/ригор, кашлица, синдром на освобождаване на цитокини, диария, диспнея, умора, зачервяване, хипертония, хипотония, гадене, болка, белодробен оток, пруритус, пирексия, обрив и уртикария. В редки случаи тези реакции могат да доведат до смърт. Сериозни реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини, са съобщавани при приложение на офатумумаб дори и след премедикация. В случай на тежка реакция, свързана с инфузията трябва незабавно да се прекъсне инфузията на Arzerra и да се започне симптоматично лечение (вж. точка 4.2).

При възникване на анафилактична реакция, приложението на Arzerra трябва незабавно и окончателно да се спре и да се започне подходящо лечение.

Реакциите, свързани с инфузията се наблюдават предимно по време на първата инфузия и има тенденция да намаляват при последващите инфузии. Пациенти с анамнеза за ограничена белодробна функция може да са изложени на повишен риск за белодробни усложнения от тежките реакции и трябва да се проследяват внимателно по време на инфузия на Arzerra.

Синдром на туморен лизис

При пациенти с ХЛЛ може да се развие синдром на туморна лиза (СТЛ) при приложение на Arzerra. Рискови фактори за СТЛ включват висока степен на туморно натоварване, висока концентрация на циркулиращи клетки ($\geq 25000/\text{mm}^3$), хиповолемия, бъбречна недостатъчност, повишени нива на пикочната киселина преди започване на лечението и повишени нива на лактатдехидрогеназата. Лечението на СТЛ включва корекция на електролитните отклонения, проследяване на бъбречната функция, поддържане на баланс на течностите и поддържащи грижи.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), водещи до смърт при пациенти с ХЛЛ, приемащи цитотоксични лекарства, включително офатумумаб. Диагнозата ПМЛ трябва да се има предвид при всеки пациент на лечение с Arzerra, който съобщава за поява на нови или за промяна в предшестващи неврологични признаци и симптоми. При съмнение за ПМЛ приложението на Arzerra трябва да се прекъсне и да се обсъди консултация с невролог.

Ваксинации

Безопасността и способността за генериране на първичен или анамнестичен отговор към живи атенюирани или инактивирани ваксини по време на лечение с офатумумаб не са проучени. Отговорът към ваксинацията може да бъде нарушен при изчерпване на В-клетките. Поради риска от развитие на инфекция приложението на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва по време на и след лечение с офатумумаб до нормализиране на броя на В-клетките. Трябва да се вземат под внимание рисковете и ползите от ваксиниране на пациентите по време на лечение с Arzerra.

Хепатит В

При пациенти, приемащи лекарствени продукти, класифицирани като цитолитични антитела насочени срещу CD20, включително Arzetta, е наблюдавана инфекция с вируса на хепатит В (HBV) и реактивация, което в някои случаи води до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт. Съобщавани са случаи при пациенти, които са положителни за хепатит В повърхностен антиген (HBsAg) и при пациенти, които са положителни за антитела срещу хепатит В ядрен антиген (anti-HBc), но които са отрицателни за HBsAg. Реактивация е наблюдавана и при пациенти, при които е изглеждало, че хепатит В инфекцията е отзвучала (т.е. отрицателни за HBsAg, положителни за anti-HBc и положителни за антитела срещу хепатит В повърхностен антиген [anti-HBs]).

Реактивация на HBV се определя като рязко повишаване на репликацията на HBV, което се проявява като бързо повишаване на серумните нива на HBV ДНК или откриване на HBsAg при лице, което преди това е било отрицателно за HBsAg и положително за anti-HBc. Реактивацията на репликацията на HBV често е следвана от хепатит, т.е. повишаване на нивата на трансаминазите, а при тежки случаи, от повишаване на нивата на билирубин, чернодробна недостатъчност и смърт.

Преди започване на лечение с Arzetta трябва да се направи скрининг на всички пациенти за HBV инфекция чрез определяне на HBsAg и anti-HBc. За пациенти, при които има данни за предишна хепатит В инфекция (отрицателни за HBsAg, положителни за anti-HBc), трябва да се направи консултация с лекари с опит в лечението на хепатит В относно проследяването и започването на HBV антивирусна терапия. При пациенти с данни за настояща хепатит В инфекция (положителни за HBsAg) не трябва да се започва лечение с Arzetta, докато инфекцията не е адекватно лекувана.

Пациенти с данни за предишна HBV инфекция трябва да се проследяват за клинични и лабораторни признаци на хепатит или HBV реактивация по време на лечението и за 6-12 месеца след последната инфузия на Arzetta. HBV реактивация е съобщавана до 12 месеца след завършване на лечението. Прекъсване на HBV антивирусна терапия трябва да се обсъди с лекари с опит в лечението на хепатит В.

При пациенти, които развият реактивация на HBV, докато приемат Arzetta, Arzetta и всяка съпътстваща химиотерапия трябва незабавно да се прекъснат и да се започне подходящо лечение. Няма достатъчно данни относно безопасността при подновяване на Arzetta при пациенти, които развият HBV реактивация. Подновяване на Arzetta при пациенти, при които HBV реактивацията отзвучава, трябва да се обсъди с лекари с опит в лечението на хепатит В.

Сърдечно-съдови проблеми

Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се проследяват внимателно. Приложението на Arzetta трябва да се прекъсне при пациенти със сериозни или животозастрашаващи сърдечни аритмии.

Ефектът от многократни дози на Arzetta върху QTc интервала е оценен в сборен анализ от три открити проучвания при пациенти с ХЛЛ (N = 85). Наблюдавани са повишения над 5 msec при медианите на/средните QT/QTc интервали в сборен анализ. Не са открити големи промени в средния QTc интервал (т.е. > 20 милисекунди). Никой от пациентите не е имал повишение на QTc от > 500 msec. Не е установено повишение на QTc, зависещо от концентрацията. Препоръчва се преди и по време на приложение на офатумумаб на пациентите да бъдат измервани нивата на електролити като калий и магнезий. Отклоненията в нивата на електролитите трябва да бъдат коригирани. Ефектът на офатумумаб при пациенти с удължени QT интервали (напр. придобит или вроден) е неизвестен.

Чревна обструкция

При пациенти на лечение с анти-CD20 моноклонални антитела, включително офатумумаб, са съобщавани случаи на чревна обструкция. Пациентите, които се оплакват от коремна болка, особено в началото на курса на лечение с офатумумаб, трябва да се прегледат и да се започне подходящо лечение.

Лабораторно проследяване

Цитопении, включително продължителна неутропения и неутропения с късно начало, са съобщавани по време на лечение с офатумумаб. Пълната кръвна картина, включително броя на неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват на редовни интервали по време на лечение с Arzetta, като проследяването трябва да е по-често при пациенти, които развиват цитопении.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 34,8 mg натрий на доза от 300 mg, 116 mg натрий на доза от 1000 mg и 232 mg натрий на доза от 2000 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че има ограничени официални данни за лекарствени взаимодействия на офатумумаб, няма известни клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между офатумумаб и флударабин, циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил или неговия активен метаболит, остатък на фенилоцетна киселина.

Ефикасността на живи атенюирани или инактивирани ваксини може да бъде нарушена при прием на офатумумаб. Поради тази причина едновременното приложение на тези ваксини с офатумумаб трябва да се избягва. Ако се сметне, че едновременното приложение е неизбежно, трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от ваксинирането на пациентите по време на лечение с офатумумаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Тъй като офатумумаб може да предизвика изчерпване на феталните В-клетки, трябва да се използва ефективна контрацепция (методи, при които настъпва бременност в по-малко от 1% от случаите) по време на лечението с Arzetta и в продължение на 12 месеца след приложението на последната доза Arzetta. След този период планирането на бременност трябва да се оцени от лекуващият лекар, във връзка с подлежащото заболяване.

Бременност

Въз основа на находките от проучванията при животни и механизмът на действие който има, офатумумаб може да предизвика изчерпване на феталните В-клетки (вж. точка 5.1).

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, които да дадат информация за рисковете, свързани с продукта. В репродуктивно проучване при животни с приложение на офатумумаб при бременни маймуни, не са наблюдавани тератогенност и токсичност за майката (вж. точка 5.3). Офатумумаб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако вероятните ползи за майката надвишават възможния риск за плода.

Приложението на живи ваксини при новородени и кърмачета, които са били с експозиция на офатумумаб *in utero* трябва да се избягва докато се възстанови броя на В-клетките (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали Arzerra се екскретира в кърмата, въпреки че човешкият IgG се екскретира в кърмата. Безопасността на приложението на офатумумаб при хора по време на кърмене не е установена. Екскрецията на офатумумаб в кърмата не е проучена при животни. Публикуваните данни предполагат, че консумацията на кърма от новородени и бебета не води до значителна абсорбция на тези майчини антитела в циркулацията. Не може да се изключи рискът за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечението с Arzerra и в продължение на 12 месеца след края на лечението.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на офатумумаб върху човешкия фертилитет. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Не се очакват вредни ефекти върху тези активности, като се имат предвид фармакологичните свойства на офатумумаб. При определяне на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват оценка, двигателни и познавателни умения, трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на НЛР на офатумумаб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Обобщеният профил на безопасност на офатумумаб се основава на данни от 1 168 пациенти в клинични изпитвания при ХЛЛ (вж. точка 5.1). Това включва 643 пациенти на лечение с офатумумаб като монотерапия (при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ) и 525 пациенти, лекувани с офатумумаб в комбинация с химиотерапия (хлорамбуцил или бендамустин или флударабин и циклофосфамид).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при пациенти, лекувани с офатумумаб като монотерапия и с офатумумаб в комбинация с химиотерапия са изброени по-долу според класификацията на MedDRA по системо-органни класове и по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<u>Системо- органи класове по MedDRA</u>	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	
Инфекции и инфестации	Инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония), инфекции на горните дихателни пътища	Сепсис (включително неутропеничен сепсис и септичен шок), херпес вирусна инфекция, инфекции на пикочните пътища	Хепатит В инфекция и реактивация, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, анемия	Фебрилна неутропения, тромбоцитопения, левкопения	Агранулоцитоза, коагулопатия, аплазия на червените кръвни клетки, лимфопения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност*	Анафилактични реакции (включително анафилактичен шок)*	
Нарушения на нервната система		Главоболие*		
Нарушения на метаболизма и храненето			Синдром на туморна лиза	
Сърдечни нарушения		Тахикардия*	Брадикардия*	
Съдови нарушения		Хипотония*, хипертония*		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея*, кашлица*	Бронхоспазъм*, дискомфорт в гръдния кош*, орофарингеална болка*, запушване на носа*	Белодробен оток*, хипоксия*	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*, диария*		Обструкция на тънките черва	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив*	Уртикария*, пруритус*, зачервяване*		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*, умора*	Синдром на освобождаване на цитокини*, треска (включително ригор)*, хиперхидроза*		

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията*		
*Тези събития вероятно се дължат на офатумумаб при реакция, свързана с инфузията и обичайно настъпват след началото на инфузията и в рамките на 24 часа след завършване на инфузията (вж. точка 4.4).				

Описание на определени нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

При 1 168-те пациенти, приемащи офатумумаб в клинични изпитвания при ХЛЛ, най-често наблюдаваните НЛР са реакциите, свързани с инфузията, които възникват при 711 пациенти (61 %) по всяко време на лечението. Повечето от реакциите, свързани с инфузията са Степен 1 или Степен 2 по тежест. Седем процента от пациентите са имали реакции, свързани с инфузията от Степен ≥ 3 по всяко време на лечението. Два процента от реакциите, свързани с инфузията са довели до прекратяване на лечението. Не е имало реакции, свързани с инфузията с летален изход (вж. точка 4.4).

Инфекции

От 1 168-те пациенти, приемащи офатумумаб в клинични изпитвания при ХЛЛ, 682 пациенти (58 %) са получили инфекция. Това включва бактериални, вирусни и гъбични инфекции. 268 (23 %) от 1 168-те пациенти са имали инфекции $\geq$ Степен 3. 65 (6 %) от 1 168-те пациенти са имали инфекция с фатален изход.

Неутропения

От 1 168-те пациенти, приемащи офатумумаб в клинични изпитвания, 420 пациенти (36 %) са получили нежелана реакция, свързана с намален брой на неутрофилите; 129 (11 %) са получили сериозна нежелана реакция, свързана с намален брой на неутрофилите.

В основното проучване за нелекувана ХЛЛ (OMB110911; офатумумаб плюс хлорамбуцил 217 пациенти, хлорамбуцил самостоятелно 227 пациенти) продължителна неутропения (определена като неутропения Степен 3 или 4, която не е отшумяла между 24 и 42 дни след прилагане на последната доза от лечението в проучването) е съобщена при 41 пациенти (9 %) (23 пациенти [11 %] на лечение с офатумумаб и хлорамбуцил, 18 пациенти [8 %] на лечение само с хлорамбуцил). Девет пациенти (4 %) на лечение с офатумумаб и хлорамбуцил, и трима пациенти на лечение само с хлорамбуцил са имали неутропения с късно начало (определена като неутропения Степен 3 или 4, която започва най-малко 42 дни след последното лечение). В основното проучване при пациенти с рецидивираща ХЛЛ (OMB110913; офатумумаб плюс флударабин и циклофосфамид 181 пациенти; флударабин и циклофосфамид 178 пациенти) продължителна неутропения е съобщена при 38 пациенти (11 %) (18 пациенти [10 %], лекувани с офатумумаб в комбинация с флударабин и циклофосфамид спрямо 20 пациенти [11 %] в рамките на флударабин и циклофосфамид). Тринайсет пациенти (7 %), лекувани с офатумумаб в комбинация с флударабин и циклофосфамид и 5 пациенти (3 %), лекувани с флударабин и циклофосфамид са имали неутропения с късно начало.

Сърдечно-съдови реакции

Ефектът от многократни дози на Arzerra върху QTc интервала е оценен в обобщен анализ от три открити проучвания при пациенти с ХЛЛ (N = 85). Повишения над 5 msec са наблюдавани при медианите на/средните QT/QTc интервали в обобщения анализ. Не са открити големи промени в средния QTc интервал (т.е. > 20 милисекунди). Никой от пациентите не е имал повишение на QTc от > 500 msec. Не е установено повишение на QTc, зависещо от концентрацията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC10

Механизъм на действие

Офатумумаб е човешко моноклонално антитяло (IgG1), което се свързва специфично с определен епитоп, включващ както малките, така и големите екстрацелуларни бримки на CD20-молекулата. CD20-молекулата е трансмембранен фосфопротеин, който се експресира на повърхността на В лимфоцитите от стадия на пре-В- до стадия на зрелите В-лимфоцити и на повърхността на В-клетъчните тумори. В-клетъчните тумори включват ХЛЛ (която като цяло се свързва с по-ниски нива на експресия на CD20) и неходжкинови лимфоми (при които > 90 % от туморите имат високи нива на експресия на CD20). CD20-молекулата не се отделя от клетъчната повърхност и не се интернализира след свързване на антитялото.

Свързването на офатумумаб към мембрания проксимален епитоп на CD20-молекулата индуцира привличането и активирането на системата на комплемента на клетъчната повърхност, което води до комплемент-зависима цитотоксичност и последващо разграждане на туморните клетки. Установено е, че офатумумаб индуцира значително разграждане на клетки с високи нива на експресия на защитни молекули на комплемента. Офатумумаб индуцира също така разграждане на клетки както с висока, така и с ниска експресия на CD20, както и на резистентните на ритуксимаб клетки. Освен това свързването на офатумумаб позволява привличането на NK-клетките, което индуцира клетъчна смърт чрез антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност.

Фармакодинамични ефекти

Броят на периферните В-клетки намалява след първата инфузия на офатумумаб при пациенти със злокачествени хематологични заболявания. При всички пациенти с ХЛЛ офатумумаб индуцира бързо и абсолютно изчерпване на В-клетките, когато се прилага самостоятелно или в комбинация.

Когато офатумумаб се прилага самостоятелно при пациенти с рефрактерна ХЛЛ, медианата на понижаване на броя на В-клетките е била 22 % след първата инфузия и 92 % на осмата седмична инфузия. Броят на периферните В-клетки е останал нисък през останалото време от терапията при повечето пациенти и е останал под изходните стойности до 15 месеца след последната доза при пациенти, които са се повлияли.

Когато офатумумаб се прилага в комбинация с хлорамбуцил при пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ, медианите на понижаване на броя на В-клетките след първия цикъл и преди шестия месечен цикъл са били 94 % и > 99 %. Шест месеца след последната доза, медианите на понижаване на броя на В-клетките са били > 99 %.

Когато офатумумаб се прилага в комбинация с флударабин и циклофосфамид при пациенти с рецидивираща ХЛЛ, медианата на понижаване на В-клетките спрямо изходното ниво е 60 % след първата инфузия, а пълно изчерпване (100 %) се постига след 4 цикъла.

Имуногенност

При терапевтични протеини като офатумумаб съществува потенциал за имуногенност. Серумни проби от повече от 1 000 пациенти от клиничната програма за ХЛЛ са изследвани за анти-офатумумаб антитела по време на и след периоди на лечение, вариращи от 8 седмици до 2 години. Образуване на анти-офатумумаб антитела е наблюдавано при по-малко от 0,5 % от пациентите с ХЛЛ след лечение с офатумумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Нелекувана преди това ХЛЛ

В проучване OMB110911 (рандомизирано, открито, паралелногрупово, многоцентрово) е оценена ефикасността на Arzerra в комбинация с хлорамбуцил спрямо лечение само с хлорамбуцил при 447 пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ, които се считат за неподходящи за терапия, включваща флударабин (напр. поради напреднала възраст или наличие на съпътстващи заболявания), които са с активно заболяване и са показани за лечение. Пациентите са приемали Arzerra като месечни интравенозни инфузии (цикъл 1: 300 mg на ден 1 и 1000 mg на ден 8; следващи цикли: 1000 mg на ден 1 на всеки 28 дни) в комбинация с хлорамбуцил (10 mg/m² перорално на дни 1-7 на всеки 28 дни) или са приемали само хлорамбуцил (10 mg/m² перорално на дни 1-7 на всеки 28 дни). Пациентите са били на лечение за минимум 3 месеца до достигане на най-добър отговор или до максимум 12 цикъла. Медианата на възрастта е била 69 години (в рамките на 35 до 92 години), 27 % от пациентите са били на възраст ≥ 75 години, 63 % са били мъже и 89 % са били от бялата раса. Медианата на CIRS-G скор (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRS-G) е била 9 и 31 % от пациентите са имали CIRS-G > 10. Медианата на креатининовия клирънс (CrCl), изчислена чрез използване на формулата на Cockcroft-Gault, е била 70 ml/min и 48 % от пациентите са имали CrCl < 70 ml/min. Пациенти с ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) скор за функционално състояние от 0 до 2 са били включени в проучването и 91 % са имали ECOG скор за функционално състояние 0 или 1. Приблизително 60 % от пациентите са преминали 3-6 цикъла с Arzerra и 32 % са преминали 7-12 цикъла. Медианата на броя на завършените цикли при пациентите е 6 (обща доза на Arzerra 6300 mg).

Първичната крайна точка е била медианата на преживяемост без прогресия (PFS), оценена от заслепена независима рецензираща комисия (Independent Review Committee - IRC), използвайки насоките на National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG), актуализирани от International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) (2008). Нивото на общ отговор (ORR), включително пълното повлияване (CR), също е било оценено от IRC, използвайки насоките на IWCLL от 2008 г.

Arzerra в комбинация с хлорамбуцил показва статистически значимо (71 %) подобрене на медианата на преживяемост без прогресия в сравнение с хлорамбуцил самостоятелно (HR: 0,57; 95% CI: 0,45; 0,72) (вж. Таблица 1 и Фигура 1). Полза за PFS при добавянето на Arzerra е наблюдавана при всички пациенти, включително тези с биологични характеристики за нисък риск (като 17p или 11q делеция, неутирал IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu g/l$ и експресия на ZAP-70).

Таблица 1. Обобщение на PFS с Arzerra в комбинация с хлорамбуцил в сравнение с хлорамбуцил при нелекувана преди това ХЛЛ

IRC-оценен първичен анализ и анализ в подгрупите на PFS, месеци	Хлорамбуцил (N = 226)	Arzerra и хлорамбуцил (N = 221)
Медиана, всички пациенти	13,1	22,4
95 % CI	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Коефициент на риск	0,57 (0,45; 0,72)	
P стойност	p<0,001	
Възраст ≥ 75 години (n = 119)	12,2	23,8
Съпътстващо заболяване 0 или 1 (n = 126)	10,9	23,0
Съпътстващо заболяване 2 или повече (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 или 11q делеция (n = 90)	7,9	13,6
Мутирал IGHV (≤ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
Немутирал IGHV (> 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 положителен (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 среден (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 отрицателен (n = 100)	13,8	25,6
Мутирал IGHV & ZAP-70 отрицателен (n = 60)	10,5	NR
Мутирал IGHV & ZAP-70 положителен (n = 35)	7,9	27,2
Немутирал IGHV & ZAP-70 отрицателен (n = 27)	16,7	16,2
Немутирал IGHV & ZAP-70 положителен (n = 122)	11,2	16,2
Съкращения: β2M = бета-2-микроглобулин, CI = доверителен интервал; CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CLL = хронична лимфоцитна левкемия, CrCl = креатининов клирънс, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV = Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IRC = Независима комисия за оценка на резултатите (Independent Review Committee), N = брой, NR = недостигната, PFS = преживяемост без прогресия, ZAP-70 = Zeta-Chain-associated protein kinase 70.		

Има ограничени данни за хетерогенната не-европейска популация и за пациенти с ECOG скор за функционално състояние на PS = 2.

Фигура 1 Оценки по Kaplan-Meier на PFS, оценена от IRC, при нелекувана ХЛЛ

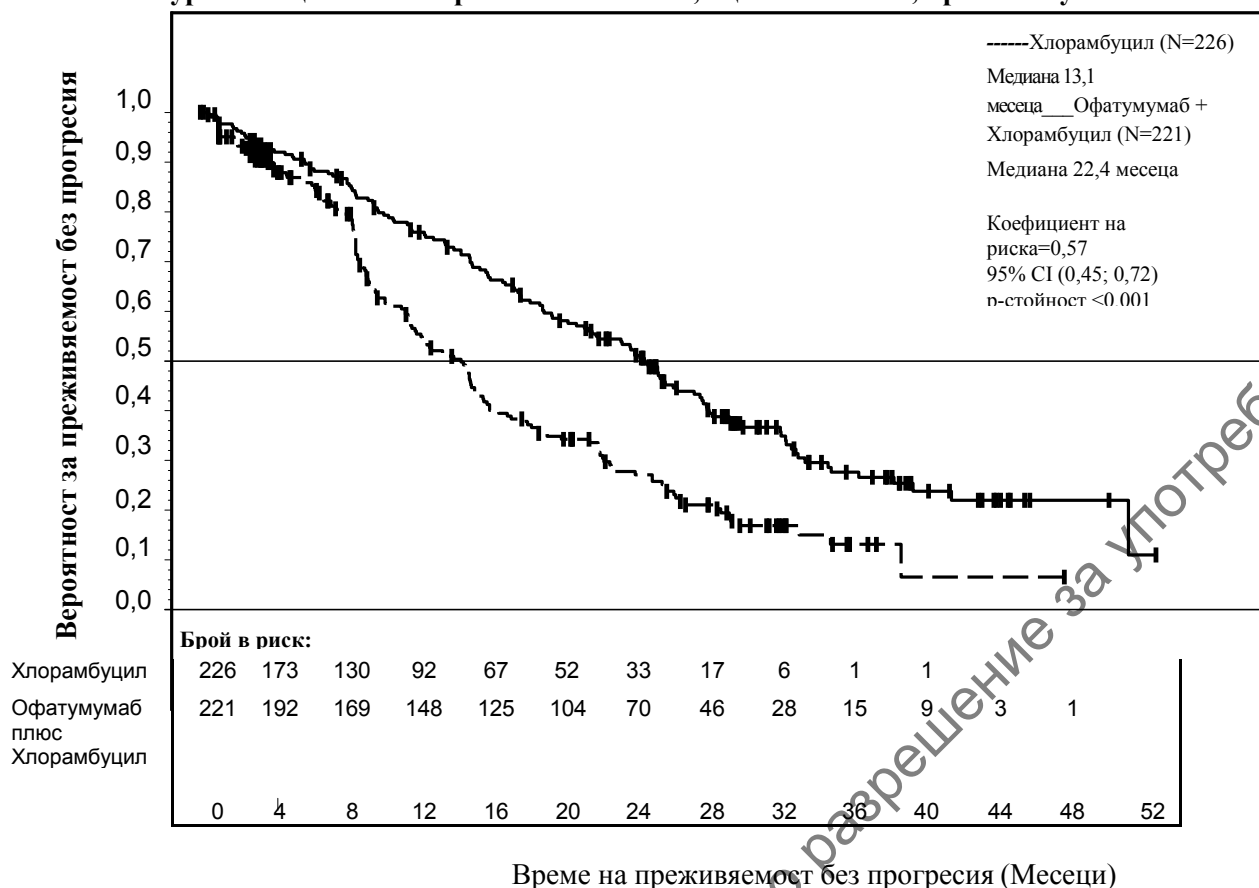


Таблица 2. Обобщение на вторичните изходи на Arzerra в комбинация с хлорамбуцил в сравнение с хлорамбуцил при нелекувана преди това ХЛЛ

Вторичен изход, оценен от IRC	Хлорамбуцил (N = 226)	Arzerra и хлорамбуцил (N = 221)
ORR (%)	69	82
95 % CI	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
P стойност	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR с MRD негативност (% от CR)	0	37
Медиана на продължителност на отговора, всички пациенти, месеци	13,2	22,1
95 % CI	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
P стойност	p<0,001	
Съкращения: CI = доверителен интервал, CLL = хронична лимфоцитна левкемия, CR = пълно повлияване, IRC = Независима комисия за оценка на резултатите (Independent Review Committee), MRD = Минимално остатъчно заболяване (Minimal Residue Disease), N = брой, ORR = ниво на общ отговор		

В проучване OMB115991 се оценява ефикасността на Arzerra в комбинация с бендамустин при 44 пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ, които се считат за неподходящи за терапия, включваща флударабин. Пациентите са приемали Arzerra като месечни интравенозни инфузии (цикъл 1: 300 mg на ден 1 и 1000 mg на ден 8; следващи цикли: 1000 mg на ден 1 на всеки 28 дни) в комбинация с интравенозен бендамустин 90 mg/m² на дни 1 и 2 на всеки 28 дни. Пациентите са били на лечение максимум 6 цикъла. Медианата на броя на завършените цикли при пациентите е 6 (обща доза на Arzerra 6300 mg).

Първичната крайна точка е била ORR, оценено от изследователя спрямо насоките на IWCLL от 2008 г.

Резултатите от това проучване показват, че Arzerra в комбинация с бендамустин е ефикасна терапия, осигуряваща ORR 95 % (95 % CI: 85, 99) и CR 43 %. Повече от половината пациенти (56 %) с CR са били MRD отрицателни след завършване на лечението в проучването.

Няма налични данни за сравнение на Arzerra в комбинация с бендамустин или хлорамбуцил спрямо режим на лечение, включващ ритуксимаб, като ритуксимаб с хлорамбуцил. Следователно не е известна ползата на такава нова комбинация спрямо режим на лечение, включващ ритуксимаб.

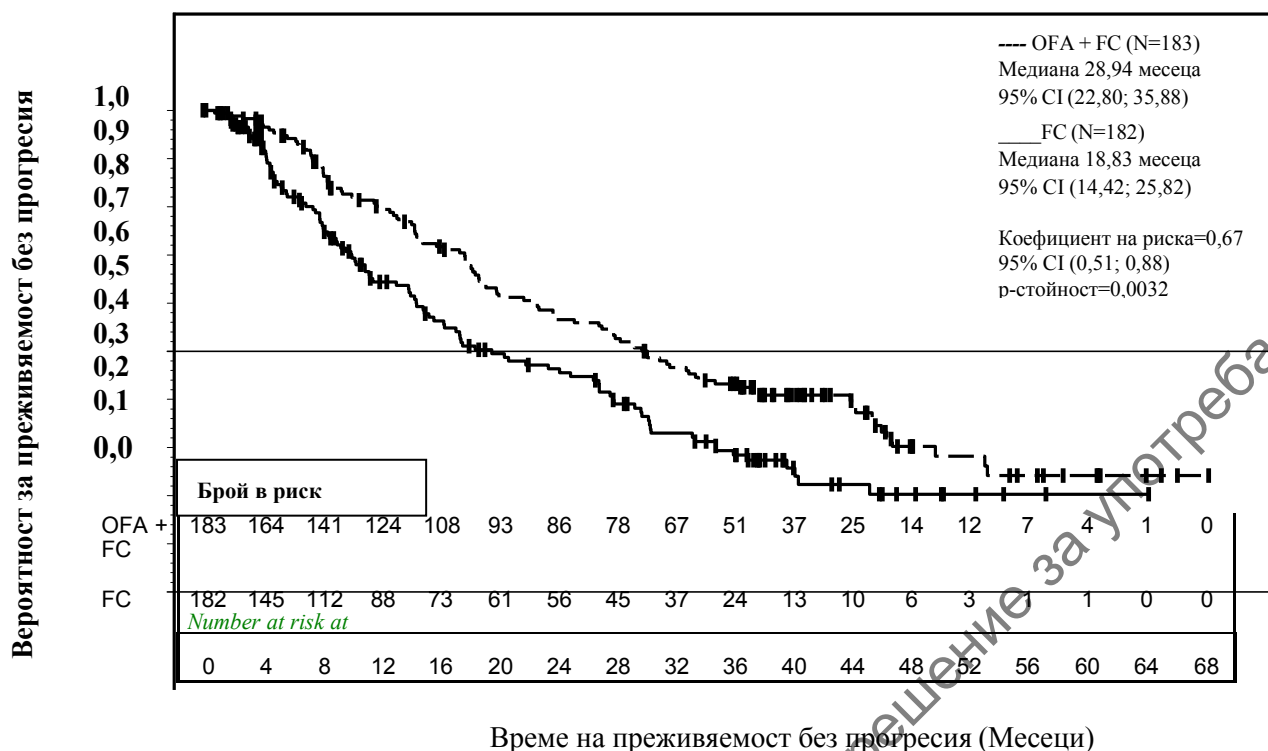
Рецидивираща ХЛЛ

В проучване OMB110913 (рандомизирано, открито, паралелногрупово, многоцентрово изпитване) е оценена ефикасността на офатумумаб в комбинация с флударабин и циклофосфамид спрямо флударабин и циклофосфамид при 365 пациенти с рецидивираща ХЛЛ (определени като пациенти, при които е проведено поне един вид предходно лечение за ХЛЛ и е постигната частична ремисия/отговор, но след шест или повече месеца има данни за прогресия на заболяването). Характеристиките на заболяването на изходно ниво и прогностичните маркери са балансирани между терапевтичните рамена и представителите на популацията с рецидивираща ХЛЛ. Медианата на възрастта на пациентите е била 61 години (интервал: 32 до 90 години, 7 % са били на възраст 75 години или по-възрастни), 60 % са били мъже, а 16 %, 55 % и 28 % от пациентите са били съответно стадий А, В и С по Binet. При мнозинството от пациентите (81 %) са проведени 1-2 предходни схеми на лечение (приблизително 50 % са били на 1 вид предходно лечение), а 21 % от пациентите са били на предходно лечение с ритуксимаб. Медианата на CIRS скор е 7 (интервал: 4 до 17), 36 % от пациентите са имали CrCL <70 ml/min, 93 % от пациентите са имали ECOG 0 или 1. Има ограничени данни при хетерогенна не-европейска популация и при пациенти с ECOG скор за функционално състояние 2.

Пациентите са приемали офатумумаб като интравенозни инфузии (Цикъл 1:300 mg на ден 1 и 1 000 mg на ден 8; следващи цикли: 1 000 mg на ден 1 на всеки 28 дни). Приблизително 90 % от пациентите са преминали 3-6 цикъла с офатумумаб и 66 % са преминали 6 цикъла.

Първичната крайна точка за преживяемостта без прогресия (PFS), оценена от заслепена независима рецензираща комисия (Independent Review Committee - IRC), използвайки актуализираните указания (2008) на National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) е продължена в рамото на офатумумаб плюс флударабин-циклофосфамид (OFA+FC) при сравнение с рамото на флударабин-циклофосфамид (FC) (28,9 месеца спрямо 18,8 месеца; HR: 0,67; 95 % CI: 0,51-0,88, $p = 0,0032$), което е довело до 10-месечно подобрене на медианата на PFS (вж. Фигура 2). PFS, оценена локално (от изследователя) е била в съответствие с първичната крайна точка, което е довело до ~11-месечно подобрене на медианата на PFS (OFA+FC 27,2 месеца спрямо 16,8 месеца за FC; HR = 0,66 (95 % CI: 0,51, 0,85, $p = 0,0009$).

Фигура 2 Оценки по Kaplan-Meier на PFS при рецидивираща ХЛЛ



Нивото на общ отговор (ORR) също е било оценено от ИРС, използвайки указанията на NCI-WG от 2008. ORR е било по-високо при OFA+FC спрямо FC (84 % спрямо 68 %, $p = 0,0003$). Медианата на времето до следващото лечение е била по-дълга в рамото на OFA+FC спрямо FC (48,1 месеца спрямо 40,1 месеца; HR: 0,73; 95 % CI: 0,51-1,05). Медианата на времето до прогресия на заболяването е била по-дълга в рамото на OFA+FC спрямо FC (42,1 месеца спрямо 26,8 месеца; HR: 0,63; 95 % CI: 0,45-0,87).

При медиана на проследяване приблизително 34 месеца, са съобщени 67 смъртни случая (37 %) в рамото на OFA+FC и 69 смъртни случая (38 %) в рамото на FC. Резултатите за общата преживяемост показват HR = 0,78 (56,4 месеца спрямо 45,8 месеца за рамото на OFA+FC спрямо рамото FC; 95 % CI: 0,56-1,09; $p = 0,1410$).

Рефрактерна ХЛЛ

Arzerra е била приложена като монотерапия на 223 пациенти с рефрактерна ХЛЛ (проучване Hx-CD20-406). Медианата на възрастта на пациентите е била 64 години (в рамките на 41 до 87 години), като повечето пациенти са били мъже (73 %) и от бялата раса (96 %). Пациентите са били със средно 5 предшестващи терапии, включително ритуксимаб (57 %). От тези 223 пациенти 95 са били рефрактерни на флударабин и алектумумаб (определени като неуспех да се постигне поне частично повлияване от лечение с флударабин или алектумумаб или като прогресия на болестта в рамките на 6 месеца след последната доза флударабин или алектумумаб). Изходни цитогенетични (FISH) данни са били налични за 209 пациенти. 36 пациенти са били с нормален кариотип и хромозомни аберации са установени при 174 пациенти; 47 пациенти са били със 17p делеция, 73 пациенти са били с 11q делеция, 23 пациенти са били с тризомия 12q, и 31 пациенти са били с 13q делеция като единствена аберация.

ORR е било 49 % при пациентите, рефрактерни на флударабин и алектумумаб (вж. Таблица 3 за обобщение на данните за ефикасността от изпитването). Пациентите, които са били на предшестваща терапия с ритуксимаб, както като монотерапия, така и в комбинация с други лекарствени продукти, са се повлияли от лечението с Arzerra по същия начин, както и пациентите, които не са били на предшестващо лечение с ритуксимаб.

Таблица 3. Обобщение на отговора към Arzerra при пациенти с рефрактерна ХЛЛ

(Основна) крайна точка ¹	Пациенти, рефрактерни на флударабин и алемтузумаб n = 95
Общо ниво на отговор Повлияли се, n (%) 95,3 % CI (%)	47 (49) 39, 60
Ниво на отговор при пациенти с предшестваща терапия с ритуксимаб Повлияли се, n (%) 95 % CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Ниво на отговор при пациенти с хромозомни аномалии 17p делеция Повлияли се, n (%) 95 % CI (%)	10/27 (37) 19, 58
11q делеция Повлияни, n (%) 95 % CI (%)	15/32 (47) 29, 65
Медиана на обща преживяемост Месеци 95 % CI	13,9 9,9; 18,6
Преживяемост без прогресия Месеци 95 % CI	4,6 3,9; 6,3
Медиана на продължителност на отговора Месеци 95 % CI	5,5 3,7; 7,2
Медиана на времето до следващата терапия за ХЛЛ Месеци 95 % CI	8,5 7,2; 9,9
¹ Общият отговор е оценен от Независима комисия (Independent Response Committee), като са използвани насоките за ХЛЛ на NCI-WG от 1996 г.	

Подобрение е показано и за различни компоненти от критериите за отговор на NCI-WG. Това включва подобрение, свързано с конституционални симптоми, лимфаденопатия, органомегалия или цитопении (вж. Таблица 4).

Таблица 4. Обобщение на клинично подобрение с минимална продължителност от 2 месеца при рефрактерни пациенти с отклонения на изходно ниво

Крайна точка за ефикасност или хематологичен параметър ^a	Пациенти с полза от лечението/пациенти с отклонения на изходно ниво (%)
	Пациенти, рефрактерни на флударабин и алектузумаб
Брой на лимфоцитите ≥ 50 % понижаване Нормализиране ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Пълно отзвучаване на конституционалните симптоми ^б	21/47 (45)
Лимфаденопатия ^в ≥ 50 % подобрение Пълно отзвучаване	51/88 (58) 17/88 (19)
Спленомегалия ≥ 50 % подобрение Пълно отзвучаване	27/47 (57) 23/47 (49)
Хепатомегалия ≥ 50 % подобрение Пълно отзвучаване	14/24 (58) 11/24 (46)
Хемоглобин < 11 g/dl на изходно ниво до > 11 g/dl след това	12/49 (24)
Брой на тромбоцитите $\leq 100 \times 10^9/l$ на изходно ниво до > 50 % повишаване или > $100 \times 10^9/l$ след това	19/50 (38)
Неутрофили < $1 \times 10^9/l$ на изходно ниво до > $1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Изключва визитите на пациентите от деня на първата трансфузия, лечение с еритропоетин или лечение с растежни фактори. За пациенти без изходни данни, данните от последния скрининг/последните данни преди включване в изпитването са приети за изходни. ^б Пълно отзвучаване на конституционалните симптоми (повишена температура, нощно изпотяване, умора, загуба на тегло) е дефинирано като наличие на каквито и да са симптоми на изходно ниво, последвано от липсата им след това. ^в Лимфаденопатия, измерена по сумата от произведенията на най-големите диаметри (SPD), определени при физикално изследване.	

Arzerra е била приложена също и на група пациенти (n = 112) с масивна лимфаденопатия (определена като поне един лимфен възел да е > 5 cm), които са били също и рефрактерни на флударабин. ORR в тази група е било 43 % (95,3 % CI: 33, 53). Медианата на преживяемостта без прогресия е била 5,5 месеца (95 % CI: 4,6; 6,4), а медианата на общата преживяемост е била 17,4 месеца (95 % CI: 15,0; 24,0). Нивото на отговор при пациенти, които са били на предшестваща терапия с ритуксимаб, е било 38 % (95 % CI: 23, 61). Тези пациенти също са имали клинично подобрение по отношение на крайните точки за ефикасност и хематологични параметри, изброени по-горе, сравнимо с клиничното подобрение при пациенти, рефрактерни както на флударабин, така и на алектузумаб.

Допълнително Arzerra е била приложена на група пациенти (n = 16), които не са понесли/не са били подходящи за лечение с флударабин и/или не са понесли лечение с алектузумаб. Общото ниво на отговор в тази група е било 63 % (95,3 % CI: 35, 85).

При пациенти с масивна рефрактерна на флударабин ХЛЛ, които не са се повлияли от поне 2 предшестващи терапии (n = 122), е проведено открито рандомизирано изпитване с две рамена (OMB114242), сравняващо монотерапия с Arzerra (n = 79) с избрана от лекаря (physicians' choice (PC)) терапия (n = 43). Не е имало статистически значима разлика в първичната крайна точка преживяемост без прогресия (PFS), оценена от заслепена независима рецензираща комисия (IRC) (5,4 спрямо 3,6 месеца, HR = 0,79, p = 0,27). Преживяемостта без прогресия (PFS) в рамото на монотерапия с Arzerra е сравнима с резултатите, наблюдавани при монотерапия с Arzerra в изпитване Hx-CD20-406.

Изпитване с варираща доза (Hx-CD20-402) е проведено при 33 пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ. Медианата на възрастта на пациентите е била 61 години (в рамките на 27 до 82 години), като по-голяма част от пациентите са били мъже (58 %), и всички са били от бялата раса. Лечението с Arzerra (приложено като 4 ежеседмични инфузии) е довело до 50 % обективно ниво на отговор в групата на най-високата доза (1-ва доза: 500 mg; 2-ра, 3-та и 4-та доза: 2 000 mg) и е включвало 12 частични ремисии и една нодуларна частична ремисия. В групата с най-висока доза медианата на времето до прогресиране на заболяването е била 15,6 седмици (95 % CI: 15, 22,6) в популацията с пълен анализ и 23 седмици (CI: 20, 31) при повлияните се. Продължителността на отговора е била 16 седмици (CI: 13; 19), а времето до приложение на следващото лечение за ХЛЛ е било 52,4 седмици (CI: 36,9 – не е възможно да се оцени).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Arzerra във всички подгрупи на педиатричната популация с хронична лимфоцитна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Като цяло фармакокинетичните параметри на офатумумаб си съответстват при отделните показания, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с флударабин и циклофосфамид или хлорамбуцил. Офатумумаб има нелинейна фармакокинетика, свързана с неговия намаляващ клирънс в течение на времето.

Абсорбция

Arzerra се прилага чрез интравенозна инфузия, поради което не може да се говори за абсорбция.

Разпределение

Офатумумаб има малък обем на разпределение със средни стойности на Vss в границите от 1,7 до 8,1 l според различните изпитвания, дозировки и брой инфузии.

Биотрансформация

Офатумумаб е протеин, при който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез универсални протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания на биотрансформацията.

Елиминиране

Офатумумаб се елиминира по два пътя: таргет-независим път, подобно на други IgG молекули и таргет-медиран път, който е зависим от свързване с В-клетките. След първата инфузия на офатумумаб се наблюдава бързо и продължително изчерпване на CD20⁺ В-клетки, като остават намален брой CD20⁺ клетки за свързване с антителата при следващите инфузии. В резултат на това стойностите на клирънса на офатумумаб са били по-ниски, а стойностите на $t_{1/2}$ са били значително по-високи след по-късните инфузии, в сравнение със стойностите след първата инфузия; при повтарящите се ежеседмични инфузии стойностите на AUC и C_{max} за офатумумаб са се повишили повече от очакваното натрупване въз основа на данни от първата инфузия.

Основните фармакокинетични параметри на офатумумаб, приложен като монотерапия или в комбинация са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5 Фармакокинетични параметри на офатумумаб (средна геометрична)

Популация (лечение)	Схема на приложение	Цикъл ⁽¹⁾	C_{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	$t_{1/2}$ (дни)
Рефрактерна ХЛЛ (офатумумаб)	1 ^{-ва} инфузия (300 mg)	Цикъл 1	61,4			
	2000 mg; 8 седмични инфузии, последвани от 4 месечни инфузии	12 ^{-та} доза	827	166000	12,1	11,5
	1 ^{-ва} инфузия (300 mg)	Цикъл 1	51,8	2620		
	Нелекувана преди това ХЛЛ (офатумумаб + хлорамбуцил)	Цикъл 4	285	65100	15,4	18,5
Рецидивираща ХЛЛ (офатумумаб + FC)	1 ^{-ва} инфузия (300 mg)	Цикъл 1	61,4	3560		
	1000 mg ежеседмични инфузии	Цикъл 4	313	89100	11,2	19,9
	1000 mg на 8 ^{-ия} ден от цикъл 1, последвани от 1000 mg ежеседмични инфузии					

⁽¹⁾ Цикълът, за който са представени фармакокинетичните параметри в таблицата.
 C_{max} : максимална концентрация на офатумумаб в края на инфузията, AUC: експозиция на офатумумаб в рамките на периода на приложение, CL: клирънс на офатумумаб при многократно дозиране, $T_{1/2}$: терминален полуживот
Числата са закръглени до три значими цифри

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Възрастта не е установена като значим фактор за фармакокинетиката на офатумумаб при кръстосан популационен фармакокинетичен анализ при пациенти на възраст от 21 до 87 години.

Педиатрична популация

Няма налични фармакокинетични данни за педиатрични пациенти.

Пол

Полът оказва умерен ефект (12 %) върху главния обем на разпределение на офатумумаб при кръстосан популационен анализ, като по-високи стойности на C_{max} и AUC са наблюдавани при жени (48 % от пациентите в този анализ са били мъже, 52 % са били жени); тези ефекти не се считат за клинично значими и не се препоръчва корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Изчисленият креатининов клирънс на изходно ниво не е установен като значим фактор за фармакокинетиката на офатумумаб в кръстосан популационен анализ при пациенти с изчислени стойности на креатининовия клирънс в границите от 26 до 287 ml/min. Не се препоръчва корекция на дозата при леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min). Има ограничени фармакокинетични данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за изследване на ефекта на чернодробно увреждане. IgG1 молекули, като офатумумаб, се катаболизират от универсални протеолитични ензими, които се срещат и извън черния дроб; поради тази причина е малко вероятно промени в чернодробната функция да окажат ефект върху елиминирането на офатумумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск за хората.

Интравенозно и подкожно приложение при маймуни е довело до очаквано изчерпване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидните тъкани без свързани с това токсикологични проблеми. Наблюдавано е очаквано понижаване на IgG хуморалния имунен отговор към Keyhole Limpet хемоцианин, но не са наблюдавани ефекти върху реакциите на свръхчувствителност от забавен тип. При някои животни е наблюдавано повишено разрушаване на еритроцитите, вероятно в резултат на маймунски антитела срещу лекарството, които обвиват еритроцитите. Съответстващото на това повишаване на броя на ретикулоцитите при тези маймуни е било показателно за регенеративен отговор в костния мозък.

Интравенозно приложение на офатумумаб на бременни маймуни *cynomolgus* в доза 100 mg/kg веднъж седмично в периода от 20-ти до 50-ти ден от бременността не е довело до токсичност за майката или фетуса или до тератогенност. В края на органогенезата (48-ми ден от бременността), експозицията на офатумумаб (AUC_{inf}) съответства на 0,46 до 3,6 пъти експозицията при хора след осмата инфузия на максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) 2000 mg. На 100-ия ден от бременността в кръвта от феталната пъпна връв и в тъканите от феталната слезка е наблюдавано изчерпване на В-клетките, свързано с фармакологичната активност на офатумумаб. Теглото на слезката се понижава приблизително с 15% в групата на ниска доза и приблизително с 30% в групата на висока доза в сравнение с контролните стойности. Не са провеждани проучвания на пре- и постнаталното развитие. Поради това, не е показано постнатално възстановяване.

Тъй като офатумумаб е моноклонално антитяло, проучвания за генотоксичност и карциногенност не са провеждани с офатумумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин
Натриев ацетат (E262)
Натриев хлорид
Полисорбат 80 (E433)
Динатриев едетат (E386)
Хлороводородна киселина (E507) (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Флакон
3 години

Разреден инфузионен разтвор

Химическа и физическа стабилност по време на употреба е показана за 48 часа при стандартни условия на околната среда (по-малко от 25°C).

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение след отваряне преди приложението са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да са повече от 24 часа на 2-8°C, освен ако разтварянето/разреждането е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

Прозрачен флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка, съдържащ 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Arzerra се предлага в опаковки с 3 флакона.

Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от прозрачно стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка, съдържащ 50 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Arzerra се предлага в опаковки с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разреждане

Arzerra концентрат за инфузионен разтвор не съдържа консерванти; поради това разреждането трябва да се прави при асептични условия. Разреденият разтвор за инфузии трябва да се използва в рамките на 24 часа от приготвянето. Останалият неизползван разтвор след изтичането на това време трябва да се изхвърли.

Преди разреждане на Arzerra

Проверете Arzerra концентрат за наличие на видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Офатумумаб трябва да е безцветен до бледо жълт разтвор. Не използвайте Arzerra концентрат, ако има промяна на цвета.

Не разтръсквайте флакона с офатумумаб за тази проверка.

Как да се разреди инфузионният разтвор

Arzerra концентрат трябва да се разреди в разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране преди приложение, като се използва асептична техника.

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

Доза от 300 mg: Използвайте 3 флакона (15 ml общо, 5 ml на флакон):

- Изтеглете и изхвърлете 15 ml от сака с 1000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- Изтеглете по 5 ml офатумумаб от всеки от 3-те флакона и ги инжектирайте в сака от 1000 ml;
- Не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор

Доза от 1000 mg: Използвайте 1 флакон (50 ml общо, 50 ml на флакон):

- Изтеглете и изхвърлете 50 ml от сака с 1000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- Изтеглете 50 ml офатумумаб от флакона и ги инжектирайте в сака от 1000 ml;
- Не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

Доза от 2000 mg: Използвайте 2 флакона (100 ml общо, 50 ml на флакон):

- Изтеглете и изхвърлете 100 ml от сака с 1000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- Изтеглете 50 ml офатумумаб от всеки от 2-та флакона и ги инжектирайте в сака от 1000 ml;
- Не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

Как да се приложи разреденият разтвор

Arzerra не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. Приложете, като използвате помпа за венозна инфузия.

Инфузията трябва да се завърши до 24 часа след приготвяне на разтвора. Изхвърлете останалия неизползван разтвор, след като измине този период от време.

Arzerra не трябва да се смесва или да се прилага като инфузия с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори. За да избегнете това, почиствайте венозните канюли и катетри преди и след приложение на офатумумаб с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране.

Нелекувана преди това ХЛЛ и рецидивираща ХЛЛ

При първата инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 4,5 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Ако първата инфузия завърши без тежка нежелана лекарствена реакция, останалите инфузии от 1000 mg трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема. Ако се наблюдават нежелани реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. точка 4.2 за допълнително информация).

Инфузионна схема

Време след началото на инфузията (минути)	Инфузия 1	Следващи инфузии*
	Скорост на инфузията (ml/час)	Скорост на инфузията (ml/час)
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

*Ако предишната инфузия завърши без тежки НЛР, свързани с инфузията. Ако се наблюдават НЛР, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. точка 4.2 от КХП).

Рефрактерна ХЛЛ

При първата и втората инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 6,5 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Ако втората инфузия завърши без тежки нежелани лекарствени реакции, останалите инфузии (3-12) трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема. Ако се наблюдават нежелани реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. точка 4.2 за допълнително информация).

Инфузионна схема

Време след началото на инфузията (минути)	Инфузии 1 и 2	Инфузии 3* до 12
	Скорост на инфузията (ml/час)	Скорост на инфузията (ml/час)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Ако втората инфузия завърши без тежки НЛР, свързани с инфузията. Ако се наблюдават НЛР, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. Точка 4.2).

Ако се наблюдават нежелани лекарствени реакции, скоростта на инфузия трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор

EU/1/10/625/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 април 2010 г.

Дата на последно подновяване: 17 февруари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Обединено кралство

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Обединено кралство

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Обединено кралство

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор
офатумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един милилитър съдържа 20 mg офатумумаб.
Един флакон съдържа 100 mg офатумумаб в 5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргинин, натриев ацетат (E262), натриев хлорид, полисорбат 80 (E433), динатриев едетат (E386), хлороводородна киселина (E507), вода за инъекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

100 mg/5 ml

3 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/625/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arzerra 100 mg стерилен концентрат
офатумумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор
офатумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един милилитър съдържа 20 mg офатумумаб.
Един флакон съдържа 1000 mg офатумумаб в 50 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргинин, натриев ацетат (E262), натриев хлорид, полисорбат 80 (E433), динатриев едетат (E386), хлороводородна киселина (E507), вода за инъекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1000 mg/50 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/625/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arzerra 1000 mg стерилен концентрат
офатумумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1000 mg/50 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор Arzerra 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор офатумумаб (ofatumumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Arzerra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Arzerra
3. Как се прилага Arzerra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Arzerra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Arzerra и за какво се използва

Arzerra съдържа офатумумаб, който принадлежи към група лекарства, наречени моноклонални антитела.

Arzerra се прилага за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). ХЛЛ е рак на кръвта, който засяга тип бели кръвни клетки, наречени лимфоцити. Лимфоцитите се размножават много бързо и живеят твърде дълго, така че твърде много от тях циркулират в кръвта Ви. Заболяването може да засегне и други органи във Вашия организъм. Антитялото в Arzerra разпознава вещество на повърхността на лимфоцитите и причинява смъртта им.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Arzerra

Не трябва да Ви се прилага Arzerra:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към офатумумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Информирайте Вашия лекар, ако мислите, че това може да се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена Arzerra:

- ако сте имали **сърдечни проблеми**,
- ако имате **белодробно заболяване**,

Информирайте Вашия лекар, ако мислите, че някое от посочените по-горе може да се отнася до Вас. Може да се наложи да преминавате на допълнителни медицински прегледи, докато сте на лечение с Arzerra.

Преди и по време на лечението с Arzerra, Вашият лекар може да изследва количеството на електролитите, като магнезий и калий, в кръвта Ви. Вашият лекар може да Ви лекува, ако се установи електролитен дисбаланс.

Ваксиниране и Arzerra

Ако Ви правят някакви ваксинации, уведомете Вашия лекар или уведомете специалиста, който Ви поставя ваксината, че сте на лечение с Arzerra. Отговорът към ваксината може да бъде намален и да не сте предпазени напълно.

Хепатит В

Преди да започнете лечение с Arzerra трябва да бъдете изследвани за хепатит В (чернодробно заболяване). Ако сте имали хепатит В, Arzerra може да доведе до повторно да го активира. Вашият лекар може да Ви лекува с подходящо антивирусно лекарство, за да предотврати активиране на вируса.

Ако имате или сте имали хепатит В, кажете на Вашия лекар преди да Ви се приложи Arzerra.

Инфузионни реакции

Лекарствата от този тип (моноклонални антитела) могат да причинят инфузионни реакции, когато се въвеждат в организма. Ще Ви бъдат давани лекарства като антихистамини, стероиди или болкоуспокояващи, за да се намалят тези реакции. Вижте също точка 4, „Възможни нежелани реакции”.

Ако смятате, че сте имали такава реакция преди, уведомете Вашия лекар, преди да Ви приложат Arzerra.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)

С лекарства като Arzerra е съобщавана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), сериозно животозастрашаващо мозъчно заболяване. **Кажете на Вашия лекар незабавно**, ако имате загуба на паметта, проблеми с мисленето, проблеми с ходенето или загуба на зрението. Ако сте имали тези симптоми преди започване на лечението с Arzerra, **кажете на Вашия лекар незабавно** за всякакви промени в симптомите.

Запушване на червата

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако имате запек, подуване на корема или коремна болка. Това може да са симптоми на блокиране на червата, особено в ранните етапи от лечението.

Деца и юноши

Не е известно дали Arzerra действа при деца и юноши. По тази причина Arzerra не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Arzerra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва билкови лекарства и други лекарства, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Arzerra обикновено не се препоръчва за употреба по време на бременност.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползите за Вас спрямо рисковете за бебето при прием на Arzerra, докато сте бременна.
- Използвайте надежден метод за контрацепция, за да избегнете забременяване, докато сте на лечение с Arzerra и в продължение на поне 12 месеца след последната доза Arzerra. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате бременност след този период.
- Ако забременеете по време на лечение с Arzerra, уведомете Вашия лекар.

Не е известно дали съставките на Arzerra преминават в майчиното мляко. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с Arzerra и в продължение на 12 месеца след приложението на последната доза.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Arzerra да повлияе способността Ви да шофирате или да използвате машини.

Arzerra съдържа натрий

Arzerra съдържа 34,8 mg натрий във всяка доза от 300 mg, 116 mg натрий във всяка доза от 1 000 mg и 232 mg натрий във всяка доза от 2000 mg. Трябва да имате това предвид, ако сте на диета с контролирано съдържание на натрий.

3. Как се прилага Arzerra

Ако имате някакви въпроси относно приложението на Arzerra, обърнете се към лекаря или медицинската сестра, които Ви правят инфузията.

Обичайна доза

Обичайната доза на Arzerra за първата инфузия е 300 mg. За останалите инфузии тази доза ще се повиши, обикновено до 1000 mg или 2000 mg.

Как се прилага

Arzerra се прилага във вена (интравенозно) като инфузия (капково) за няколко часа.

Ако преди не сте били лекувани за ХЛЛ, ще Ви се направят максимум 13 инфузии. Ще Ви се направи една начална инфузия, последвана от втора инфузия 7 дни по-късно. След това ще Ви бъдат направени останалите инфузии, по една на месец, до 11 месеца.

Ако преди сте били лекувани за ХЛЛ, но заболяването се е върнало, ще Ви се направят максимум 7 инфузии. Ще Ви се направи една начална инфузия, последвана от втора инфузия 7 дни по-късно. След това ще Ви бъдат направени останалите инфузии, по една на месец, до 6 месеца.

Ако преди сте били лекувани за ХЛЛ, обикновено ще Ви бъде проведен курс от 12 инфузии. Ще Ви правят по една инфузия всяка седмица в продължение на осем седмици, последвано от 4-5 седмичен интервал без лечение. След това ще Ви бъдат направени останалите инфузии, по една на месец, за 4 месеца.

Лекарства, които се дават преди всяка инфузия

Преди всяка инфузия с Arzerra, ще Ви бъде давана **премедикация** – лекарства, които спомагат за намаляване на инфузионните реакции. Това може да включва антихистамини, стероиди и болкоуспокояващи. Ще Ви проследяват внимателно и, ако имате някакви реакции, ще бъдете лекувани.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Реакции, свързани с инфузията

Лекарствата от този тип (моноклонални антитела) могат да причинят реакции, свързани с инфузията, които понякога могат да са тежки и да причинят смърт. Появата им е по-вероятна по време на първата инфузия.

Много чести симптоми на реакция, свързана с инфузията (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене
- висока температура
- кожен обрив

- задух, кашлица
- диария
- липса на енергия

Чести симптоми на реакция, свързана с инфузията (може да засегнат до 1 на 10 души):

- алергични реакции, понякога тежки, при които симптомите включват надигнат и сърбящ обрив (уртикария), подуване на лицето или устата (ангиоедем), водещи до затруднения в дишането и колапс
- затруднено дишане, задух, стягане в гърдите, кашлица
- ниско кръвно налягане (може да причини замайване при изправяне)
- зачервяване
- прекомерно потене
- треперене или втрисане
- сърцебиене
- главоболие
- болка в гърба
- високо кръвно налягане
- болка или дразнене в гърлото
- запушване на носа.

Нечести симптоми на реакция, свързана с инфузията (може да засегнат до 1 на 100 души):

- анафилактична реакция, включително анафилактичен шок, при които симптомите включват задух или затруднено дишане, хрипове или кашлица, световъртеж, замаяност, променено съзнание, хипотония, със или без лек генерализиран сърбеж или зачервяване на кожата, оток на лицето и/или гърлото, посиняване на устните, езика или кожата
- течност в белите дробове (белодробен оток), което предизвиква задух
- забавен сърдечен ритъм
- посиняване на устните и крайниците (възможни симптоми на хипоксия).

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от тези симптоми.

Други възможни нежелани реакции

Много чести нежелани лекарствени реакции

Те могат да засегнат повече от 1 на 10 души:

- чести инфекции, висока температура, треска, възпалено гърло или афти в устата поради инфекции
- висока температура, кашлица, затруднено дишане, хрипове, възможни симптоми на инфекции на белите дробове или въздухоносните пътища (дихателните пътища), включително пневмония
- възпалено гърло, чувство на натиск или болка в бузите и челото, инфекции на ухото, носа или гърлото.

Много чести нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения)
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия).

Чести нежелани лекарствени реакции

Те може да засегнат до 1 на 10 души:

- висока температура или обратно много ниска температура на тялото, болка в гърдите, задух или учестено дишане, треперене, треска, обърканост, замаяност, понижено отделяне на урина и ускорен пулс (възможни симптоми на инфекция на кръвта)

- затруднено уриниране и болка при уриниране, непреодолимо желание за уриниране, инфекции на пикочните пътища
- херпес зостер, херпес на устата (възможни симптоми на херпес вирусна инфекция, която може да бъде тежка).

Чести нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- нисък брой на тромбоцитите в кръвта (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва).

Нечести нежелани лекарствени реакции

Те може да засегнат до 1 на 100 души:

- запушване/блокиране на червата, което може да се усеща като болка в стомаха.
 - Ако усещате постоянна болка в стомаха, **отидете при Вашия лекар възможно най-бързо.**
- пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит, потъмняване на урината (възможни симптоми на инфекция или реактивиране на хепатит В вирусна инфекция)
- загуба на паметта, затруднено мислене и затруднено ходене или загуба на зрение (възможни симптоми на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия)
- повишаване на нивата на калия, фосфата и пикочната киселина в кръвта, което може да причини проблеми с бъбреците (синдром на туморна лиза)

Симптомите на това състояние включват:

- отделяне на по-малко урина от обикновено
- мускулни спазми.

Ако забележите тези симптоми, **свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо.**

Нечести нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- проблеми с кръвосъсирването
- невъзможност на костния мозък да произвежда достатъчно червени или бели кръвни клетки

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Arzerra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте разределения инфузионен разтвор на температура между 2°C и 8°C и го използвайте в рамките на 24 часа. Останалият неизползван инфузионен разтвор трябва да се изхвърли 24 часа след приготвянето.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Arzerra

- Активното вещество е офатумумаб. Един милилитър концентрат съдържа 20 mg офатумумаб.
- Другите съставки са аргинин, натриев ацетат (E262), натриев хлорид, полисорбат 80 (E433), динатриев едетат (E386), хлороводородна киселина (E507) (за коригиране на pH), вода за инжекции (вижте „Arzerra съдържа натрий“ в точка 2).

Как изглежда Arzerra и какво съдържа опаковката

Arzerra е безцветен до бледо жълт концентрат за инфузионен разтвор.

Arzerra 100 mg се предлага в опаковки, съдържащи 3 флакона. Всеки стъклен флакон е затворен с гумена запушалка и алуминиева обкатка, и съдържа 5 ml концентрат (100 mg офатумумаб).

Arzerra 1000 mg се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон. Всеки стъклен флакон е затворен с гумена запушалка и алуминиева обкатка, и съдържа 50 ml концентрат (1000 mg офатумумаб).

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

Производител

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Обединено кралство
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Обединено кралство
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

Slovenska 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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1) Преди разреждане на Arzerra

Проверете Arzerra концентрат за наличие на видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Офатумумаб трябва да е безцветен до бледо жълт разтвор. Не използвайте Arzerra концентрат, ако има промяна на цвета.

Не разтръсквайте флакона с офатумумаб за тази проверка.

2) Как да се разрези инфузионният разтвор

Arzerra концентрат трябва да се разрези в разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране преди приложение, като се използва асептична техника.

Доза от 300 mg – Използвайте три 100 mg/5 ml флакона (15 ml общо, 5 ml на флакон):

- Изтеглете и изхвърлете 15 ml от сака с 1000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- Изтеглете по 5 ml офатумумаб от всеки от трите 100 mg флакона и ги инжектирайте в сака от 1000 ml;
- Не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

Доза от 1000 mg - Използвайте един 1000 mg/50 ml флакон (50 ml общо, 50 ml на флакон):

- Изтеглете и изхвърлете 50 ml от сака с 1000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжектиране;
- Изтеглете 50 ml офатумумаб от флакона от 1000 mg и ги инжектирайте в сака от 1000 ml;
- Не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

Доза от 2000 mg - Използвайте два 1000 mg/50 ml флакона (100 ml общо, 50 ml на флакон):

- Изтеглете и изхвърлете 100 ml от сака с 1000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжектиране;
- Изтеглете по 50 ml офатумумаб от всеки от 2-та x 1000 mg флакона и ги инжектирайте в сака от 1000 ml;
- Не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

3) Как да се приложи разреденият разтвор

Arzerra не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. Приложете като използвате помпа за венозна инфузия.

Инфузията трябва да се завърши до 24 часа след приготвяне на разтвора. Изхвърлете останалия неизползван разтвор, след като измине този период от време.

Arzerra не трябва да се смесва или да се прилага като инфузия с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори. За да избегнете това, почиствайте венозните канюли и катетри преди и след приложение на офатумумаб с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране.

Нелекувана преди това ХЛЛ и рецидивираща ХЛЛ:

При първата инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 4,5 часа (вж. точка 4.2 от КХП), през периферен кръвоносен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Ако първата инфузия завърши без тежка нежелана лекарствена реакция, останалите инфузии от 1000 mg трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2 от КХП), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема. Ако се наблюдават нежелани реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. точка 4.2 от КХП).

Инфузионна схема

Време след началото на инфузията (минути)	Инфузия 1	Следващи инфузии*
	Скорост на инфузията (ml/hour)	Скорост на инфузията (ml/hour)
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

*Ако предишната инфузия завърши без тежки НЛР, свързани с инфузията. Ако се наблюдават НЛР, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. точка 4.2 от КХП).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Рефрактерна ХЛЛ:

При първата и втората инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 6,5 часа (вж. точка 4.2 от КХП) през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Ако втората инфузия завърши без тежки нежелани лекарствени реакции, останалите инфузии (3-12) трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2 от КХП) през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема. Ако се наблюдават нежелани реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. точка 4.2 от КХП).

Инфузионна схема

Време след началото на инфузията (минути)	Инфузии 1 и 2	Инфузии 3* до 12
	Скорост на инфузията (ml/hour)	Скорост на инфузията (ml/hour)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

* Ако втората инфузия завърши без тежки НЛР, свързани с инфузията. Ако се наблюдават НЛР, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново, когато състоянието на пациента е стабилно (вж. Точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.