

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Arzerra 1000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 20 mg οφατουμουμάμπης.

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg οφατουμουμάμπης σε 5 ml.

Arzerra 1.000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.000 mg οφατουμουμάμπης σε 50 ml.

Η οφατουμουμάμπη είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε ανασυνδυασμένη κυτταρική σειρά τρωκτικών (NS0).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 34,8 mg νατρίου ανά δόση 300 mg, 116 mg νατρίου ανά δόση 1.000 mg και 232 mg νατρίου ανά δόση 2.000 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο συμπυκνωμένο διάλυμα).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτοθεραπευόμενη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)

Το Arzerra, σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη ή μπενταμουστίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ που λαμβάνουν για πρώτη φορά θεραπεία και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με φλουδαραβίνη.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

Υποτροπιάζουσα ΧΛΛ

Το Arzerra ενδείκνυται σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

Ανθεκτική ΧΛΛ

Το Arzerra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΧΛΛ σε ενήλικες ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη φλουδαραβίνη και στην αλεμουζουμάμπη.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Arzerra πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού ο οποίος έχει εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας και σε περιβάλλον στο οποίο είναι άμεσα διαθέσιμα πλήρη μέσα για ανάνηψη.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια χορήγησης της οφαστομουμάμπης για την εμφάνιση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή 30 λεπτά έως 2 ώρες πριν από κάθε έγχυση του Arzerra σύμφωνα με τα εξής δοσολογικά προγράμματα:

Δοσολογικά προγράμματα προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής για το Arzerra

	Πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ ή υποτροπιάζουσα ΧΛΛ		<u>Ανθεκτική ΧΛΛ</u>			
Αριθμός έγχυσης	1 και 2	3 έως n*	1 και 2	3 έως 8	9	10 έως 12
Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές (πρεδνιζολόνη ή ισοδύναμο)	50 mg	0 έως 50 mg**	100 mg	0 έως 100 mg**	100 mg	50 έως 100 mg***
Από στόματος παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη)	1000 mg					
Από στόματος ή ενδοφλέβιο αντιισταμινικό	Διφαινυδραμίνη 50 mg ή σετιριζίνη 10 mg (ή ισοδύναμο)					
*Έως 13 εγχύσεις σε πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ. Έως 7 εγχύσεις σε υποτροπιάζουσα ΧΛΛ						
**Τα κορτικοστεροειδή μπορούν είτε να μειωθούν είτε να παραλειφθούν σε επακόλουθες εγχύσεις κατά την κρίση του γιατρού, εάν δεν εμφανιστεί σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR) με την (τις) προηγούμενη(ες) έγχυση(εις)						
*** Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν σε επακόλουθες εγχύσεις κατά την κρίση του γιατρού, εφόσον δεν εμφανιστεί σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR) με την (τις) προηγούμενη(ες) έγχυση(εις)						

Δοσολογία

Πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ

Για πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ η συνιστώμενη δόση και δοσολογικό σχήμα είναι:

- Κύκλος 1: 300 mg την ημέρα 1, ακολουθούμενα 1 εβδομάδα αργότερα από 1.000 mg την ημέρα 8
- Επόμενοι κύκλοι (έως την εμφάνιση βέλτιστης ανταπόκρισης ή έως 12 κύκλους το μέγιστο) 1.000 mg την ημέρα 1 κάθε 28 ημέρες.

Κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες και μετριέται από την ημέρα 1 του κύκλου.

Βέλτιστη ανταπόκριση είναι η κλινική ανταπόκριση που δεν εμφανίζει βελτίωση με 3 πρόσθετους κύκλους θεραπείας.

Υποτροπιάζουσα ΧΛΛ

Για υποτροπιάζουσα ΧΛΛ η συνιστώμενη δόση και δοσολογικό σχήμα είναι:

- Κύκλος 1: 300 mg την ημέρα 1, ακολουθούμενα 1 εβδομάδα αργότερα από 1.000 mg την ημέρα 8
- Επόμενοι κύκλοι (συνολικά για έως 6 κύκλους το μέγιστο): 1.000 mg την ημέρα 1 κάθε 28 ημέρες.

Κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες και μετριέται από την ημέρα 1 του κύκλου.

Πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ και υποτροπιάζουσα ΧΛΛ

Πρώτη έγχυση

Ο αρχικός ρυθμός της πρώτης έγχυσης της Arzerra θα πρέπει να είναι 12 ml/ώρα. Στη διάρκεια της έγχυσης, ο ρυθμός θα πρέπει να αυξάνεται κάθε 30 λεπτά, έως μέγιστο ρυθμό 400 ml/ώρα (βλέπε παράγραφο 6.6). Αν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, δείτε παρακάτω την παράγραφο «Τροποποίηση δόσης και επανέναρξη θεραπείας για σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες».

Επόμενες εγχύσεις

Εάν η (οι) προηγούμενη(ες) έγχυση(εις) έχει (έχουν) ολοκληρωθεί χωρίς σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να ξεκινήσουν με ρυθμό 25 ml/ώρα, ο οποίος πρέπει να αυξάνεται κάθε 30 λεπτά έως μέγιστο ρυθμό 400 ml/ώρα (βλέπε παράγραφο 6.6). Αν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, δείτε παρακάτω την παράγραφο «Τροποποίηση δόσης και επανέναρξη θεραπείας για σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες».

Τροποποίηση δόσης και επανέναρξη θεραπείας μετά από σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας ανεπιθύμητης αντίδρασης, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά και πάλι σε ρυθμό έγχυσης μειωμένο κατά το ήμισυ εκείνου τη στιγμή της διακοπής, εφόσον είναι σταθερή η κατάσταση του ασθενούς. Εάν ο ρυθμός έγχυσης δεν είχε αυξηθεί από τον αρχικό ρυθμό των 12 ml/ώρα πριν από τη διακοπή λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης, η έγχυση πρέπει να ξεκινήσει και πάλι στα 12 ml/ώρα, τον συνήθη αρχικό ρυθμό έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να συνεχίσει να είναι αυξημένος σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες κατά την κρίση του γιατρού και την ανοχή του ασθενούς (χωρίς να υπερβαίνει την αύξηση του ρυθμού ανά 30 λεπτά).

Σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά και πάλι στα 12 ml/ώρα, όταν είναι σταθερή η κατάσταση του ασθενούς. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να συνεχίσει να είναι αυξημένος σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες κατά την κρίση του γιατρού και την ανοχή του ασθενούς (χωρίς να υπερβαίνει την αύξηση του ρυθμού ανά 30 λεπτά).

Το Arzerra θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν αναφυλακτική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν.

Ανθεκτική ΧΛΑ

Η συνιστώμενη δόση και το δοσολογικό σχήμα είναι 12 δόσεις χορηγούμενες δόσεις χορηγούμενες ως εξής:

- 300 mg την ημέρα 1 και ακολουθούμενα 1 εβδομάδα αργότερα από
- 2000 mg εβδομαδιαίως για 7 δόσεις (εγχύσεις 2 έως 8) ακολουθούμενες 4-5 εβδομάδες αργότερα από
- 2000 mg κάθε 28 ημέρες για 4 δόσεις (εγχύσεις 9 έως 12)

Πρώτη και δεύτερη έγχυση

Ο αρχικός ρυθμός της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης Arzerra πρέπει να είναι 12 ml/ώρα. Κατά την έγχυση, ο ρυθμός πρέπει να αυξάνεται ανά 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο 200 ml/ώρα (βλέπε παράγραφο 6.6). Αν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, δείτε παρακάτω την παράγραφο «Τροποποίηση δόσης και επανέναρξη θεραπείας για σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες».

Μεταγενέστερες εγχύσεις

Εάν η (οι) προηγούμενη (ες) έγχυση (εις) έχει (έχουν) ολοκληρωθεί χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις μπορεί να ξεκινήσουν σε ρυθμό 25 ml/ώρα και πρέπει να αυξάνονται ανά 30 λεπτά μέχρι το μέγιστο 400 ml/ώρα (βλέπε παράγραφο 6.6). Αν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, δείτε παρακάτω την παράγραφο «Τροποποίηση δόσης και επανέναρξη θεραπείας για σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες».

Τροποποίηση δόσης και επανέναρξη θεραπείας μετά από σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας ανεπιθύμητης ενέργειας, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά και πάλι σε ρυθμό έγχυσης μειωμένο κατά το ήμισυ εκείνου τη στιγμή της διακοπής, εφόσον είναι σταθερή η κατάσταση του ασθενούς. Εάν ο ρυθμός έγχυσης δεν είχε αυξηθεί από τον αρχικό ρυθμό των 12 ml/ώρα πριν από τη διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, η έγχυση πρέπει να ξεκινήσει και πάλι στα 12 ml/ώρα, το συνήθη αρχικό ρυθμό έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να συνεχίσει να είναι αυξημένος σύμφωνα με τις συνήθειες διαδικασίες σύμφωνα με την κρίση του γιατρού και την ανοχή του ασθενούς (χωρίς να υπερβαίνει τον διπλασιασμό του ρυθμού ανά 30 λεπτά).

Σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά και πάλι στα 12 ml/ώρα, όταν είναι σταθερή η κατάσταση του ασθενούς. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να συνεχίσει να είναι αυξημένος σύμφωνα με τις συνήθειες διαδικασίες, την κρίση του γιατρού και την ανοχή του ασθενούς (χωρίς να υπερβαίνει την αύξηση του ρυθμού ανά 30 λεπτά).

Το Arzerra θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν αναφυλακτική αντίδραση στο φαρμακευτικό προϊόν.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Arzerra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς το Arzerra δεν συνιστάται για χρήση σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Ηλικιωμένοι

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ηλικία στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 5.1). Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες του Arzerra σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης για ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες του Arzerra σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι απίθανο να χρειαστεί τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Arzerra προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση και πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην οφατουμουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση

Η ενδοφλέβια οφατουμουμάμπη έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε προσωρινή διακοπή ή διακοπή της θεραπείας. Η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή μετριάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά αυτές μπορεί και πάλι να παρουσιαστούν, κυρίως κατά την πρώτη έγχυση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε, αναφυλακτοειδή επεισόδια, βρογχόσπασμο, καρδιακά επεισόδια (π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου / έμφραγμα, βραδυκαρδία), κρυάδες/ρίγη, βήχα, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, διάρροια, δύσπνοια, κόπωση, έξαψη, υπέρταση, υπόταση, ναυτία, άλγος, πνευμονικό οίδημα, κνησμό, πυρετό, εξάνθημα και κνίδωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Ακόμη και με προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, μετά από χρήση οφατουμουμάμπης. Σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας που σχετίζεται με την έγχυση, η έγχυση Arzerra πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά συμπτωματική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση, το Arzerra θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση παρουσιάζονται κυρίως κατά την πρώτη έγχυση και τείνουν να μειώνονται με τις μεταγενέστερες εγχύσεις. Ασθενείς με ιστορικό μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονολογικών επιπλοκών λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την έγχυση Arzerra.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Σε ασθενείς με ΧΛΛ, μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο λύσης όγκου (ΣΛΟ) με τη χρήση Arzerra. Στους παράγοντες κινδύνου για ΣΛΟ συμπεριλαμβάνεται το υψηλό νεοπλασματικό φορτίο, υψηλές συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων κυττάρων ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), υποογκαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος πριν από τη θεραπεία και αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης. Στη διαχείριση του ΣΛΟ συμπεριλαμβάνεται η διόρθωση μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, η διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και η υποστηρικτική φροντίδα.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) που κατέληξε σε θάνατο έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν κυτταροτοξική φαρμακοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της οφατουμουμάμπης. Η διάγνωση PML πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή με Arzerra που αναφέρει τη νέα έναρξη ή μεταβολές προϋπαρχόντων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται διάγνωση PML, το Arzerra πρέπει να διακόπτεται και πρέπει να συνιστάται παραπομπή σε νευρολόγο.

Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια και η ικανότητα παραγωγής πρωτοπαθούς ή αναμνηστικής απάντησης σε ανοσοποίηση με εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς κατά τη θεραπεία με οφατουμουμάμπη δεν έχει μελετηθεί. Η απάντηση στον εμβολιασμό μπορεί να διαταραχθεί όταν είναι μειωμένα τα Β-κύτταρα. Λόγω του κινδύνου λοίμωξης, η χορήγηση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οφατουμουμάμπη και μετά από αυτή, μέχρι να ομαλοποιηθούν οι αριθμοί των Β-κυττάρων. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τον εμβολιασμό των ασθενών κατά τη θεραπεία με Arzerra.

Ηπατίτιδα Β

Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και επανενεργοποίηση σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο, έχει καταγραφεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ταξινομούνται ως κατευθυνόμενα κυτταρολυτικά αντισώματα CD20, συμπεριλαμβανομένου του Arzerra. Περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είναι θετικοί στο αντιγόνο επιφανείας της ηπατίτιδας Β (HBsAg), αλλά και σε εκείνους που είναι θετικοί στο αντίσωμα πυρήνα ηπατίτιδας Β (αντί-HBc), αλλά HBsAg αρνητικοί. Επανενεργοποίηση έχει επίσης εμφανιστεί σε ασθενείς στους οποίους φαίνεται να έχει υποχωρήσει η λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (δηλ. είναι HBsAg αρνητικοί, αντί-HBc θετικοί και θετικοί σε αντιγόνο επιφανείας της ηπατίτιδας Β [αντί-HBs]).

Επανενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως μια απότομη αύξηση της αντιγραφής του HBV που εκδηλώνεται ως μια ταχεία αύξηση του επιπέδου του HBV DNA στον ορό ή ανίχνευση HBsAg σε ένα άτομο που ήταν προηγουμένως HBsAg αρνητικό και αντί-HBc θετικό. Επανενεργοποίηση της αντιγραφής του HBV συχνά ακολουθείται από ηπατίτιδα, δηλαδή, αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και σε σοβαρές περιπτώσεις, αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη με τη μέτρηση HBsAg και αντί-HBc πριν από την έναρξη της θεραπείας με Arzerra. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από ηπατίτιδα Β (HBsAg αρνητικοί, αντί-HBc θετικοί) θα πρέπει να συμβουλευτούν γιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της ηπατίτιδας Β, σχετικά με την παρακολούθηση και την έναρξη αντι-ιικής θεραπείας με HBV. Η θεραπεία με Arzerra δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ένδειξη τρέχουσας λοίμωξης από ηπατίτιδα Β (HBsAg θετικοί) έως ότου η λοίμωξη να έχει αντιμετωπισθεί επαρκώς.

Ασθενείς με ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από HBV θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά και εργαστηριακά σημεία ηπατίτιδας ή επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6-12 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του Arzerra. Επανενεργοποίηση του HBV έχει αναφερθεί μέχρι και 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η διακοπή της αντι-ιικής θεραπείας για HBV θα πρέπει να συζητηθεί με γιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της ηπατίτιδας Β.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV κατά τη λήψη Arzerra, το Arzerra και κάθε συγχωρηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της επανέναρξης Arzerra σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV. Επανάληψη του Arzerra σε ασθενείς των οποίων η επανενεργοποίηση του HBV υποχωρεί θα πρέπει να συζητηθεί με γιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της ηπατίτιδας Β.

Καρδιαγγειακό

Ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το Arzerra πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή καρδιακές αρρυθμίες.

Η επίδραση των πολλαπλών δόσεων του Arzerra στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών μελετών ανοικτής επισημάνσης σε ασθενείς με ΧΛΑ (N=85). Στη συγκεντρωτική ανάλυση παρατηρήθηκαν αυξήσεις άνω των 5 msec στις διάμεσες/μέσες τιμές των διαστημάτων QT/QTc. Δεν ανιχνεύθηκαν μεγάλες αλλαγές στη μέση τιμή του διαστήματος QTc (δηλ. >20 χιλιοστοδευτερόλεπτα). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε αύξηση του QTc σε τιμή >500 msec. Δεν ανιχνεύθηκε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση του QTc. Συνιστάται μέτρηση των ηλεκτρολυτών των ασθενών, όπως του καλίου και του μαγνησίου, πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης της οφατουμουμάμπης. Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να αποκαθίστανται. Η επίδραση της οφατουμουμάμπης σε ασθενείς με παρατεταμένο διάστημα QT (π.χ. επίκτητο ή συγγενές) είναι άγνωστη.

Απόφραξη εντέρου

Απόφραξη εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20, συμπεριλαμβανομένης της οφατουμουμάμπης. Ασθενείς που παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος, ειδικά πρώιμα στην πορεία της θεραπείας με οφατουμουμάμπη, πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Έχουν αναφερθεί κυτταροπενίες, συμπεριλαμβανομένης παρατεταμένης και όψιμης έναρξης ουδετεροπενίας, στη διάρκεια της θεραπείας με οφατουμουμάμπη. Πρέπει να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων των αριθμών των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων ανά τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με Arzerra και συχνότερα σε ασθενείς που αναπτύσσουν κυτταροπενίες.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 34,8 mg νατρίου ανά δόση 300 mg, 116 mg νατρίου ανά δόση 1.000 mg και 232 mg νατρίου ανά δόση 2.000 mg. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παρότι υπάρχουν περιορισμένα επίσημα δεδομένα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης για την οφατουμουμάμπη, δεν υπάρχουν γνωστές κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ οφατουμουμάμπης και φλουδαραβίνης, κυκλοφωσφαμίδης, μπενταμουςτίνης, χλωραμβουκίλης, ή του ενεργού μεταβολίτη της, της μουστάρδας φαινυλοξικού οξέος.

Η αποτελεσματικότητα εμβολίου με ζώντες εξασθενημένους ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς μπορεί να διαταραχθεί με οφατουμουμάμπη. Επομένως, πρέπει να αποφεύγεται η παράλληλη χρήση αυτών των παραγόντων με οφατουμουμάμπη. Εάν η συγχορήγηση κρίνεται αναπόφευκτη, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τον εμβολιασμό ασθενών κατά τη θεραπεία με οφατουμουμάμπη (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Καθώς η οφατουμουμάμπη μπορεί να προκαλέσει εξάλειψη των B-κυττάρων του εμβρύου, πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι που έχουν ως αποτέλεσμα ποσοστά εγκυμοσύνης λιγότερο από 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arzerra και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του Arzerra. Μετά από αυτή την περίοδο, ο σχεδιασμός μιας εγκυμοσύνης σε συνδυασμό με την υποκείμενη νόσο θα πρέπει να αξιολογείται από τον θεράποντα ιατρό.

Κύηση

Με βάση ευρήματα από μελέτες σε ζώα, και το μηχανισμό δράσης της (βλ. παράγραφο 5.1) η οφατουμουμάμπη μπορεί να προκαλέσει εξάλειψη των B-κυττάρων του εμβρύου.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες για την ενημέρωση σχετικά με τον κίνδυνο που συνδέεται με το προϊόν. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή μητρική τοξικότητα σε μελέτη αναπαραγωγής σε ζώα με χορήγηση ofatumumab σε εγκύους πιθήκους (βλέπε παράγραφο 5.3). Η οφατουμουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβryo.

Η χορήγηση ζώντων εμβολίων σε νεογνά και νήπια που έχουν εκτεθεί *in utero* σε οφατουμουμάμπη θα πρέπει να αποφεύγεται έως ότου τα B-κύτταρα ανακάμψουν (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Arzerra εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, η ανθρώπινη IgG εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ασφαλής χρήση της οφατουμουμάμπης στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει τεκμηριωθεί. Η απέκκριση της οφατουμουμάμπης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί, δείχνουν ότι η κατανάλωση μητρικού γάλακτος από νεογνά και βρέφη δεν οδηγεί σε σημαντική απορρόφηση αυτών των μητρικών αντισωμάτων στην κυκλοφορία. Ο κίνδυνος για τα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arzerra και για 12 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της οφατουμουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Arzerra στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Δεν έχουν καταγραφεί βλαβερές επιδράσεις σε τέτοιες δραστηριότητες από τη φαρμακολογία της οφατουμουμάμπης. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της οφατουμουμάμπης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενούς να εκτελεί δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, κίνηση ή γνωσιακές δεξιότητες (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας της οφατουμουμάμπης βασίζεται σε δεδομένα από 1.168 ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες στη ΧΛΛ (βλέπε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν 643 ασθενείς που έλαβαν οφατουμουμάμπη ως μονοθεραπεία (σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ) και 525 ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία με οφατουμουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (χλωραμβουκίλη ή μπενταμουστίνη ή φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οφατουμουμάμπη ως μονοθεραπεία και με οφατουμουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, παρατίθενται παρακάτω ανά σύστημα οργάνων κατά MedDRA και ανά συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<u>Κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA</u>	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Σηψαιμία, (συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενικής σηψαιμίας και σηπτικής καταπληξίας) λοίμωξη από ιό του έρπητα, ουρολοίμωξη	Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β και επανενεργοποίησή, προϊόντα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία, αναιμία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία	Ακοκκιοκυτταραιμία, διαταραχή στην πήξη του αίματος, απλασία της ερυθράς σειράς, λεμφοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία*	Αναφυλακτικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ*)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία*		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Σύνδρομο λύσης όγκου	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία*	Βραδυκαρδία*	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση*, υπέρταση*		

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*, βήχας*	Βρογχόσπασμος*, θωρακική δυσφορία*, στοματοφαρυγγικό άλγος*, ρινική συμφόρηση*	Πνευμονικό οίδημα*, υποξία*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*, διάρροια*		Απόφραξη του λεπτού εντέρου	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Κνίδωση*, κνησμός*, έξαψη*		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία*		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*, κρυάδες περιλαμβανομένου ρίγους*, υπεριδρωσία*		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση*		
*Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές μπορούν πιθανόν να αποδοθούν στην οφθαλμομυαμία στο πλαίσιο μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση και συνήθως παρατηρούνται στην έναρξη της έγχυσης και κατά το 24ωρο μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλέπε παράγραφο 4.4).				

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Από τους 1.168 ασθενείς που έλαβαν οφθαλμομυαμία σε κλινικές μελέτες για ΧΛΛ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στους ασθενείς ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, οι οποίες σημειώθηκαν σε 711 (ασθενείς) (61%) σε οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας. Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν βαρύτητας Βαθμού 1 ή Βαθμού 2. Επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις $\geq$ Βαθμού 3 οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας. Δύο τοις εκατό των αντιδράσεων που σχετίζονταν με την έγχυση οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Δεν υπήρξαν θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις

Από τους 1.168 ασθενείς που έλαβαν οφθαλμομυαμία σε κλινικές μελέτες σε ΧΛΛ, 682 ασθενείς (58%) εμφάνισαν λοίμωξη. Σε αυτές περιλαμβάνονταν βακτηριακές, ιικές και μυκητιασικές λοιμώξεις. 268 (23%) από τους 1.168 ασθενείς εμφάνισαν λοιμώξεις $\geq$ Βαθμού 3. 65 (6%) από τους 1.168 ασθενείς εμφάνισαν θανατηφόρο λοίμωξη.

Ουδετεροπενία

Από τους 1.168 ασθενείς που έλαβαν οφθαλμομυαμία στις κλινικές μελέτες, 420 ασθενείς (36%) εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων. 129 (11%) ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζονταν με μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων.

Στην πιλοτική μελέτη για την πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ (OMB110911 οφαστουμουμάμπη συν χλωραμβουκίλη 217 ασθενείς, χλωραμβουκίλη μόνο 227 ασθενείς), παρατεταμένη ουδετεροπενία (που ορίστηκε ως ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 που δεν απέδραμε σε διάστημα μεταξύ 24 και 42 ημερών μετά την τελευταία χορήγηση της υπο μελέτη θεραπείας) αναφέρθηκε σε 41 ασθενείς (23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οφαστουμουμάμπη και χλωραμβουκίλη, 18 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη). Εννέα ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οφαστουμουμάμπη και χλωραμβουκίλη και τρεις ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη είχαν ουδετεροπενία όψιμης έναρξης, που ορίστηκε ως ουδετεροπενία (Βαθμού 3 ή 4 που εμφανίστηκε τουλάχιστον 42 ημέρες μετά την τελευταία θεραπεία). Στην πιλοτική μελέτη (OMB 110913, οφαστουμουμάμπη συν φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη 181 ασθενείς, φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη 178 ασθενείς) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ, παρατεταμένη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 38 (11%) ασθενείς (18 ασθενείς [10%] που έλαβαν θεραπεία με οφαστουμουμάμπη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε σύγκριση με 20 ασθενείς [11%] στο σκέλος της φλουδαραβίνης και κυκλοφωσφαμίδης. Δεκατρείς (7%) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οφαστουμουμάμπη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη και 5 (3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη και είχαν ουδετεροπενία καθυστερημένης έναρξης.

Καρδιαγγειακές

Η επίδραση των πολλαπλών δόσεων Arzetta στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών μελετών ανοικτής επισήμανσης σε ασθενείς με ΧΛΛ (N=85). Στη συγκεντρωτική ανάλυση παρατηρήθηκαν αυξήσεις άνω των 5 msec στις διάμεσες/μέσες τιμές των διαστημάτων QT/QTc. Δεν ανιχνεύθηκαν μεγάλες αλλαγές στη μέση τιμή του διαστήματος QTc (δηλ. >20 χιλιοστοδευτερόλεπτα). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε αύξηση του QTc σε τιμή >500 msec. Δεν ανιχνεύθηκε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση του QTc.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC10

Μηχανισμός δράσης

Η οφαστουμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1) που συνδέεται ειδικά με διακριτό επίτοπο που συμπεριλαμβάνει τους μικρούς και τους μεγάλους εξωκυττάριους βρόχους του μορίου CD20. Το μόριο CD20 είναι μία διαμεμβρανική φωσφοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε B λεμφοκύτταρα από το στάδιο προ-B έως ώριμα B λεμφοκύτταρα και σε B κυτταρικούς όγκους. Οι B κυτταρικοί όγκοι συμπεριλαμβάνουν τη ΧΛΛ (γενικά σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του CD20) και μη Hodgkin λεμφώματα (όπου >90% των όγκων έχουν υψηλά επίπεδα έκφρασης του CD20). Το μόριο CD20 δεν αποβάλλεται από την κυτταρική επιφάνεια και δεν εσωτερικοποιείται μετά από σύνδεση με αντισώματα.

Η σύνδεση της οφατουμουμάμπης στο εγγύς στη μεμβράνη επίτοπο του μορίου CD20 επάγει την ένταξη και ενεργοποίηση της συμπληρωματικής οδού στην κυτταρική επιφάνεια, γεγονός που οδηγεί σε εξαρτώμενη από συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα και συνακόλουθη λύση των νεοπλασματικών κυττάρων. Έχει αποδειχθεί ότι η οφατουμουμάμπη επάγει σημαντική λύση κυττάρων με υψηλά επίπεδα έκφρασης των μορίων άμυνας του συμπληρώματος. Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι η οφατουμουμάμπη επάγει κυτταρική λύση σε κύτταρα με υψηλή και χαμηλή έκφραση του CD20 και σε ανθεκτικά σε ριτουξιμάμπη κύτταρα. Επιπροσθέτως, η σύνδεση της οφατουμουμάμπης επιτρέπει την ένταξη φυσικών φονικών κυττάρων, η οποία επιτρέπει την επαγωγή κυτταρικού θανάτου με εξαρτώμενη από αντισώματα, μεσολαβούμενη από κύτταρα κυτταροτοξικότητα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι αριθμοί των περιφερικών B κυττάρων μειώθηκαν μετά από την πρώτη έγχυση οφατουμουμάμπης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Σε όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ, η οφατουμουμάμπη προκαλεί ταχεία και έντονη εξάλειψη των B-κυττάρων, είτε χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό.

Όταν η οφατουμουμάμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική ΧΛΛ, η διάμεση μείωση των αριθμών των B κυττάρων ήταν 22% μετά από την πρώτη έγχυση και 92% στην όγδοη εβδομαδιαία έγχυση. Οι αριθμοί των περιφερικών B κυττάρων παρέμειναν χαμηλοί καθ' όλη την υπόλοιπη θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς και παρέμειναν κάτω από την αρχική τιμή έως και 15 μήνες μετά την τελευταία δόση στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν.

Όταν η οφατουμουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χλωραβουκίνη σε ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ, η διάμεση μείωση του αριθμού των B κυττάρων μετά τον πρώτο κύκλο και πριν τον έκτο μηνιαίο κύκλο ήταν 94% και >99%. Στους 6 μήνες μετά την τελευταία δόση, η διάμεση μείωση του αριθμού των B κυττάρων ήταν >99%.

Όταν η οφατουμουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ, η διάμεση μείωση από τα αρχικά επίπεδα ήταν 60% μετά την πρώτη έγχυση και η πλήρης εξάλειψη (100%) επιτεύχθηκε μετά από 4 κύκλους.

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει δυνατότητα για ανοσογονικότητα με θεραπευτικές πρωτεΐνες, όπως η οφατουμουμάμπη. Δείγματα ορού από περισσότερους από 1.000 ασθενείς από το κλινικό πρόγραμμα της ΧΛΛ ελέγχθηκαν για αντισώματα κατά της οφατουμουμάμπης κατά τη διάρκεια θεραπείας και μετά το πέρας της θεραπείας που κυμαίνονταν από 8 εβδομάδες έως 2 χρόνια. Σχηματισμός αντισωμάτων κατά της οφατουμουμάμπης παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 0.5% των ασθενών με ΧΛΛ μετά τη θεραπεία με οφατουμουμάμπη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ

Στη μελέτη OMB110911 (τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του Arzerra σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη έναντι της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη σε 447 ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ οι οποίοι θεωρούνταν ακατάλληλοι για θεραπεία με φλυδαραβίνη (π.χ. λόγω προχωρημένης ηλικίας ή λόγω παρουσίας συννοσηροτήτων), με ενεργό νόσο και με ένδειξη για θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν είτε Arzerra σε μορφή μηνιαίων ενδοφλέβιων εγχύσεων (κύκλος 1: 300 mg την ημέρα 1 και 1.000 mg την ημέρα 8, επόμενοι κύκλοι: 1.000 mg την ημέρα 1 κάθε 28 ημέρες) σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη (10 mg/m² από στόματος τις ημέρες 1-7 κάθε 28 ημέρες) είτε μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη (10 mg/m² από στόματος τις ημέρες 1-7 κάθε 28 ημέρες). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες έως την εμφάνιση βέλτιστης ανταπόκρισης ή έως 12 κύκλους το μέγιστο. Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος: 35 έως 92 έτη), 27% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥75 ετών, 63% ήταν άνδρες και 89% ήταν λευκής φυλής. Η διάμεση Βαθμολογία Αθροιστικής Νόσου για Γηριατρική (CIRS-G) ήταν 9 και 31% των ασθενών είχαν βαθμολογία CIRS-G >10. Η διάμεση κάθαρση κρεατινίνης (CrCl), η οποία καθορίστηκε μέσω του τύπου Cockcroft-Gault, ήταν 70 ml/min και 48% των ασθενών είχαν CrCl <70 ml/min. Στη μελέτη εντάχθηκαν οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 έως 2 και 91% είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Περίπου 60% των ασθενών έλαβαν 3-6 κύκλους Arzerra και 32% έλαβαν 7-12 κύκλους. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που ολοκλήρωσαν οι ασθενείς ήταν 6 (συνολική δόση Arzerra 6.300 mg).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης (IRC) με χρήση των ενημερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών (2008) της χρηματοδοτούμενης από το Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο Ομάδας Εργασίας (NCI-WG) του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL). Αξιολογήθηκε επίσης το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), συμπεριλαμβανομένης της πλήρους ανταπόκρισης (CR), με χρήση των κατευθυντήριων οδηγιών 2008 του IWCLL.

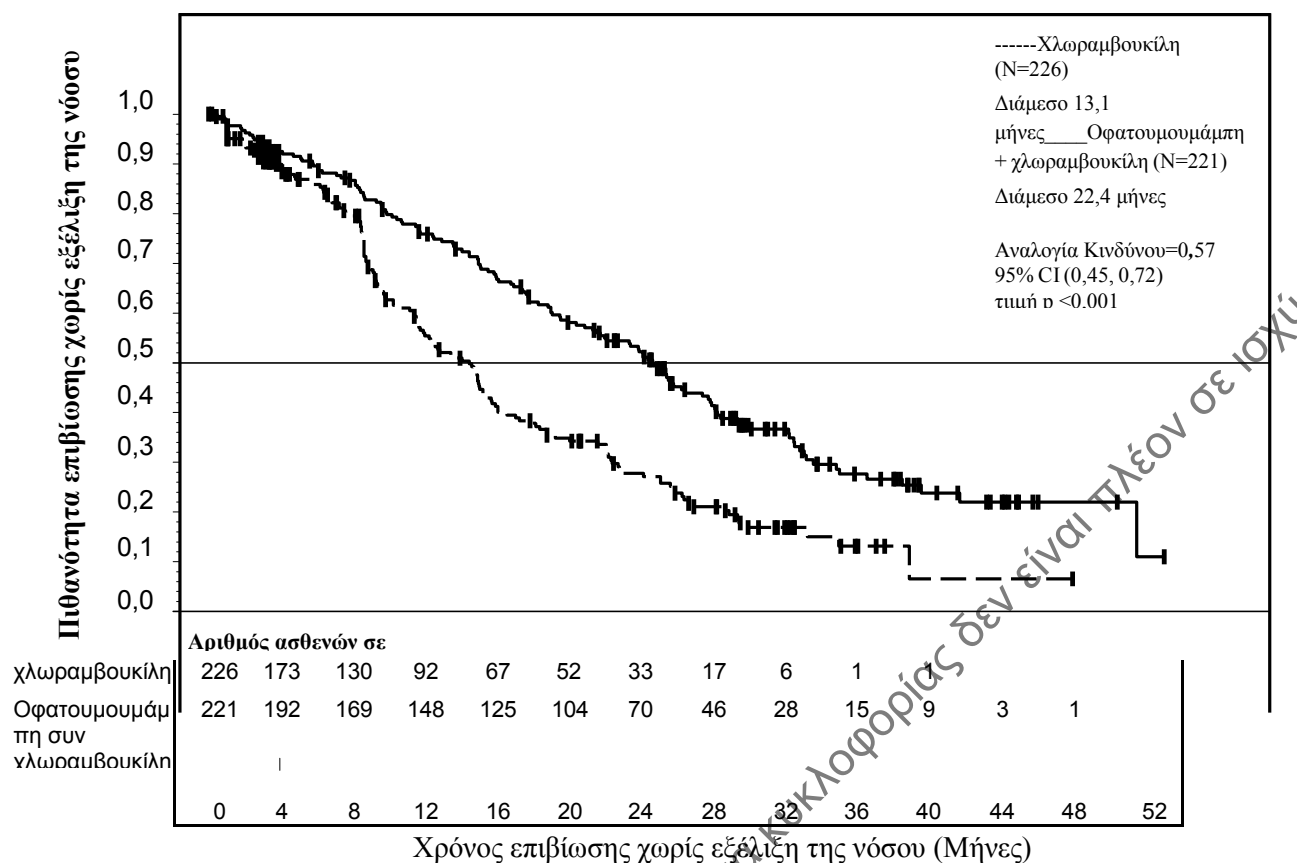
Το Arzerra σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη κατέδειξε στατιστικά σημαντική (71%) βελτίωση της διάρκειας PFS σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη (HR: 0,57, 95% CI: 0,45, 0,72) (βλ. Πίνακα 1 και Εικόνα 1). Το όφελος για την PFS με την προσθήκη του Arzerra παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων αυτών με υψηλού κινδύνου βιολογικά χαρακτηριστικά (όπως απαλοιφή του 17p ή 11q, μη μεταλλαγμένο IGHV, β2M >3.500 μg/l, και έκφραση του ZAP-70).

Πίνακας 1. Περίληψη της PFS με το Arzerra σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη έναντι της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη σε πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ

Κόρια ανάλυση και αναλύσεις υποομάδων για την PFS, αξιολογημένες από την IRC, μήνες	Χλωραμβουκίλη (N=226)	Arzerra και χλωραμβουκίλη (N=221)
Διάρκεια τιμή, όλοι οι ασθενείς 95% CI Λόγος κινδύνου Τιμή P	13,1 (10,6, 13,8) 0,57 (0,45, 0,72) p<0,001	22,4 (19,0, 25,2)
Ηλικία ≥75 ετών (n=119)	12,2	23,8
0 ή 1 συννοσηρότητα (n=126)	10,9	23,0
2 ή περισσότερες συννοσηρότητες (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
Απαλοιφή του 17p ή του 11q (n=90)	7,9	13,6
IGHV μεταλλαγμένη (≤98%) (n=177)	12,2	30,5
IGHV μη μεταλλαγμένη (>98%) (n=227)	11,7	17,3
β2M ≤3500 μg/l (n=109)	13,8	25,5
β2M >3500 μg/l (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 θετική (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 διάμεση (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 αρνητική (n=100)	13,8	25,6
IGHV μεταλλαγμένη & ZAP-70 αρνητική (n=60)	10,5	ΔΕ
IGHV μεταλλαγμένη & ZAP-70 θετική (n=35)	7,9	27,2
IGHV μη μεταλλαγμένη & ZAP-70 αρνητική (n=27)	16,7	16,2
IGHV μη μεταλλαγμένη & ZAP-70 θετική (n=122)	11,2	16,2
Συντομογραφίες: β2M= Βήτα-2-μικροσφαιρίνη, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, CIRS-G= Κλίμακα Βαθμολόγησης Αθροιστικής Νόσου για Γηριατρική, ΧΛΛ= χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, CrCl= κάθαρση κρεατινίνης, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= μεταβλητή περιοχή βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης, IRC= Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκοπήσης, N= αριθμός, ΔΕ= δεν επιτεύχθηκε, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ZAP-70= σχετιζόμενη με την αλυσίδα ζήτα πρωτεϊνική κινάση 70.		

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για τον ετερογενή μη λευκό πληθυσμό και σε ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG=2.

Εικόνα 1. Εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier της αξιολογημένης από την IRC PFS σε πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ



Πίνακας 2. Περίληψη των δευτερευουσών εκβάσεων του Arzerra σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη έναντι της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη σε πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ

Αξιολογημένη από την IRC δευτερεύουσα έκβαση	Χλωραμβουκίλη (N=226)	Arzerra και χλωραμβουκίλη (N=221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
Τιμή P	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR με αρνητική MRD (% of CR)	0	37
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, όλοι οι ασθενείς, μήνες	13,2	22,1
95% CI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
Τιμή P	p<0,001	
Συντομογραφίες: CI= διάστημα εμπιστοσύνης, CLL= χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, CR= πλήρης ανταπόκριση, IRC= Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης, MRD= ελάχιστη υπολειμματική νόσος, N= αριθμός, ORR= συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		

Στη μελέτη OMB115991 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του Arzerra σε συνδυασμό με μπενταμουστίνη σε 44 ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ οι οποίοι θεωρούνταν ακατάλληλοι για θεραπεία με φλουδαραβίνη. Οι ασθενείς έλαβαν Arzerra σε μορφή μηνιαίων ενδοφλέβιων εγχύσεων (κύκλος 1: 300 mg την ημέρα 1 και 1.000 mg την ημέρα 8, Επόμενοι κύκλοι: 1.000 mg την ημέρα 1 κάθε 28 ημέρες) σε συνδυασμό με ενδοφλέβια μπενταμουστίνη 90 mg/m² τις ημέρες 1 και 2 κάθε 28 ημέρες. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 6 κύκλους το μέγιστο. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που ολοκλήρωσαν οι ασθενείς ήταν 6 (συνολική δόση Arzerra 6.300 mg).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ORR αξιολογημένη από τον ερευνητή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2008 του IWCLL.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι το Arzerra σε συνδυασμό με μπενταμουστίνη είναι μια αποτελεσματική θεραπεία, που παρέχει ORR 95% (95% CI: 85, 99) και CR 43%. Περισσότεροι από το ήμισυ των ασθενών (56%) με CR ήταν αρνητικοί για MRD μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας της μελέτης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκριτικά δεδομένα Arzerra σε συνδυασμό με μπενταμουστίνη ή χλωραμβουκίλη έναντι σχήματος με βάση την ριτουξιμάμπη, όπως ριτουξιμάμπη με χλωραμβουκίλη. Επομένως, το όφελος ενός τέτοιου νέου συνδυασμού έναντι σχήματος με βάση την ριτουξιμάμπη είναι άγνωστο.

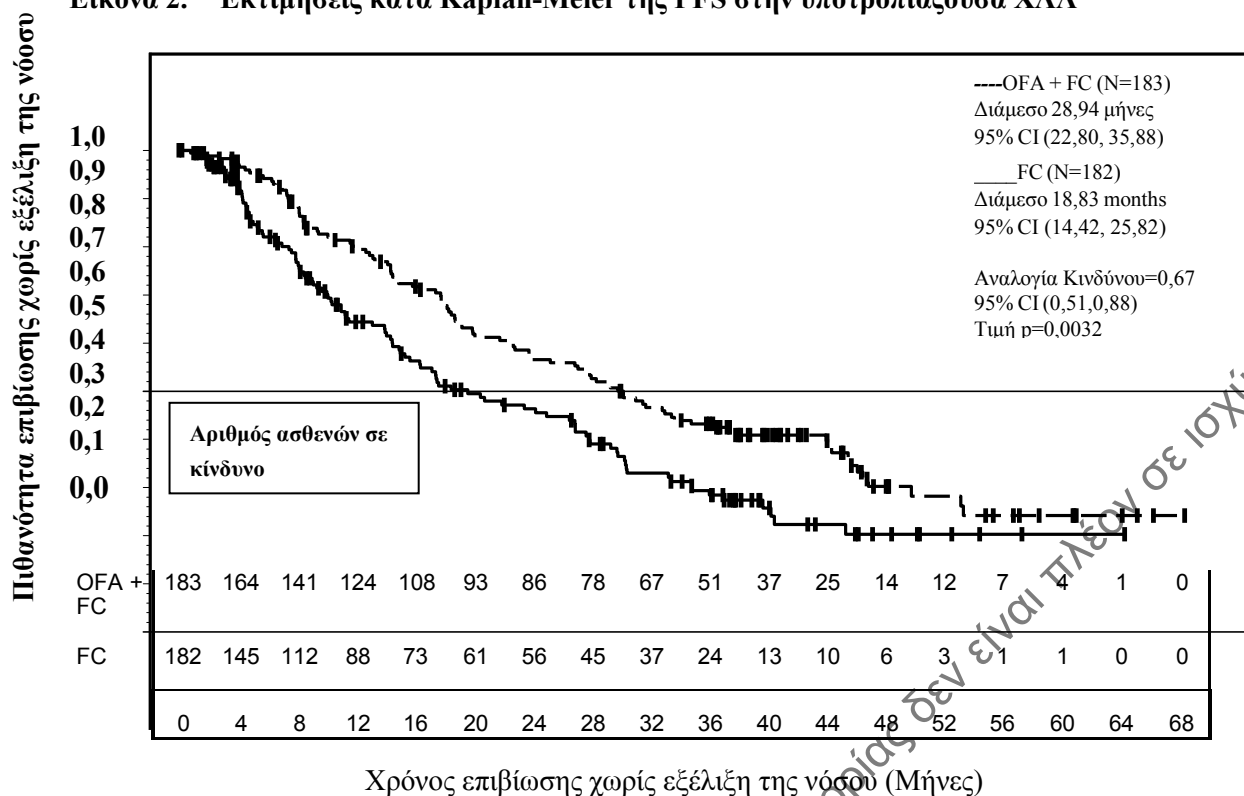
Υποτροπιάζουσα ΧΛΛ

Η μελέτη OMB110913 (τυχαίοποιημένη, ανοικτή παράλληλου σκέλους, πολυκεντρική μελέτη) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της οφατουμουμάμπης σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε 365 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΧΛΛ (οριζόμενους ως ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία για ΧΛΛ και προηγουμένως πέτυχαν πλήρη ή μερική ύφεση/ανταπόκριση, αλλά μετά από μια περίοδο έξι ή περισσότερων μηνών κατέδειξαν στοιχεία εξέλιξης της νόσου). Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη και οι δείκτες πρόγνωσης ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας και αντιπροσωπευτικά ενός πληθυσμού με ΧΛΛ σε υποτροπή. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη (εύρος 32 έως 90 έτη, 7% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι), 60% ήταν άνδρες και 16%, 55% και 28% ήταν σε στάδιο Binet A, B και C αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ασθενών (81%) έλαβαν 1-2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (από τους οποίους περίπου το 50% έλαβε 1 προηγούμενη θεραπεία) και 21% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως ριτουξιμάμπη. Η διάμεση βαθμολογία CIRS ήταν 7 (εύρος 4 έως 17), 36% των ασθενών είχαν CrCL <70 ml/min, 93% των ασθενών είχαν ECOG 0 ή 1. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα στον ετερογενή μη λευκό πληθυσμό και σε ασθενείς με status απόδοσης ECOG 2.

Οι ασθενείς έλαβαν οφατουμουμάμπη ως ενδοφλέβιες εγχύσεις (κύκλος 1: 300 mg της ημέρα 1 και 1.000 mg την ημέρα 8, επακόλουθοι κύκλοι 1000 mg την ημέρα 1 κάθε 28 ημέρες). Περίπου 90% των ασθενών έλαβαν 3-6 κύκλους οφατουμουμάμπης και 66% συμπλήρωσε 6 κύκλους.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης (IRC) με χρήση των ενημερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών (2008) της χρηματοδοτούμενης από το Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο Ομάδας Εργασίας (NCI-WG), παρατάθηκε στον κλάδο της οφατουμουμάμπης συν φλουδαραβίνη-κυκλοφωσφαμίδη (OFA+FC) σε σύγκριση με τον κλάδο της φλουδαραβίνης κυκλοφωσφαμίδης (FC) (28,9 μήνες έναντι 18,8 μήνες, HR: 0,67; 95% CI: 0,51 0,88, p=0,0032) καταλήγοντας σε μια 10μηνη βελτίωση στη διάμεση PFS (βλέπε εικόνα 2). Η PFS με βάση την τοπική αξιολόγηση (του ερευνητή) ήταν σύμφωνη με το κύριο καταληκτικό σημείο και κατέληξε σε μια ~11μηνη βελτίωση στη διάμεση PFS (OFA+FC 27,2 μήνες έναντι 16,8 μηνών για FC, HR=0,66 (95% CI: 0,51, 0,85, p=0,0009).

Εικόνα 2. Εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier της PFS στην υποτροπιάζουσα ΧΛΛ



Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης αξιολογήθηκε επίσης από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης (IRC) με χρήση των κατευθυντήριων οδηγιών 2008 της NCI-WG. Η ORR ήταν υψηλότερη για το σκέλος OFA+FC έναντι FC (84% έναντι 68%, $p=0,0003$). Ο διάμεσος χρόνος έως την επόμενη θεραπεία ήταν μεγαλύτερος για το σκέλος OFA+FC έναντι του σκέλους FC (48,1 μήνες έναντι 40,1 μηνών, HR: 0,73, 95% CI: 0,51-1,05). Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη ήταν μεγαλύτερος για το σκέλος OFA+FC έναντι του σκέλους FC (42,1 μήνες έναντι 26,8 μηνών. HR: 0,63, 95% CI: 0,45-0,87).

Με μία διάμεση παρακολούθηση περίπου 34 μηνών, αναφέρθηκαν 67 θάνατοι (37%) στο σκέλος OFA+FC και 69 θάνατοι (38%) στο σκέλος FC. Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης έδειξαν HR=0,78 (56,4 μήνες έναντι 45,8 μηνών για το σκέλος OFA+FC έναντι του σκέλους FC, 95% CI: 0,56-1,09, $p=0,1410$).

Ανθεκτική ΧΛΛ

Το Arzerra χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε 223 ασθενείς με ανθεκτική ΧΛΛ (μελέτη Hx-CD20-406). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη (εύρος: 41 έως 87 ετών) και στην πλειονότητα τους ήταν άνδρες (73%) και λευκοί (96%). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεση τιμή 5 παλαιότερες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης ριτουξιμάμπης (57%). Από αυτούς τους 223 ασθενείς, οι 95 ασθενείς ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με φλουδαραβίνη και αλεμουζουμάμπη (ορίζεται ως αποτυχία να επιτευχθεί τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στη θεραπεία με φλουδαραβίνη ή αλεμουζουμάμπη ή εξέλιξη της νόσου εντός 6 μηνών από την τελευταία δόση φλουδαραβίνης ή αλεμουζουμάμπης). Αρχικά κυτταρογενετικά (FISH) δεδομένα διατίθεντο για 209 ασθενείς. 36 ασθενείς είχαν φυσιολογικό καρυότυπο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκαν σε 174 ασθενείς. Υπήρχαν 47 ασθενείς με απλειψή του 17p, 73 ασθενείς με απλειψή του 11q, 23 ασθενείς με τρισωμία 12q, και 31 ασθενείς με απλειψή του 13q ως μοναδική ανωμαλία.

Το ORR ήταν 49% σε ασθενείς ανθεκτικούς στη φλουδαραβίνη και την αλεμουζουμάμπη (βλέπε Πίνακα 3 για τη σύνοψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας από τη μελέτη). Ασθενείς που είχαν παλαιότερη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με Arzerra σε παρόμοιο ποσοστό με εκείνους που δεν είχαν παλαιότερη θεραπεία με ριτουξιμάμπη.

Πίνακας 3. Σύνοψη ανταπόκρισης σε Arzerra σε ασθενείς με ανθεκτική ΧΛΛ

(Πρωτεύον) καταληκτικό σημείο ¹	Ασθενείς ανθεκτικοί σε φλουδαραβίνη και αλεμουζουμάμπη n=95
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης Ανταποκρινόμενοι, n (%) 95,3% CI (%)	47 (49) 39, 60
Ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία με ριτουξιμάμπη Ανταποκρινόμενοι, n (%) 95% CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρωμοσωμική ανωμαλία Διαγραφή του 17p Ανταποκρινόμενοι, n (%) 95% CI (%) Διαγραφή του 11q Ανταποκρινόμενοι, n (%) 95% CI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Διάρκεια συνολική επιβίωση Μήνες 95% CI	13,9 9,9, 18,6
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη Μήνες 95% CI	4,6 3,9, 6,3
Διάρκεια διάρκεια ανταπόκρισης Μήνες 95% CI	5,5 3,7, 7,2
Διάρκεια χρόνος έως την επόμενη θεραπεία για ΧΛΛ Μήνες 95% CI	8,5 7,2, 9,9
¹ Η συνολική ανταπόκριση αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης με χρήση των κατευθυντήριων οδηγιών της Ομάδας Εργασίας του NCI-WG για τη ΧΛΛ.	

Καταγράφηκαν βελτιώσεις και σε παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης κατά NCI-WG. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονταν βελτιώσεις που συσχετίζονται με ιδιοσυγκρασιακά συμπτώματα, λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία ή κυτταροπενίες (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4. Σύνοψη κλινικής βελτίωσης με ελάχιστη διάρκεια 2 μηνών σε ανθεκτικούς ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές στην έναρξη της μελέτης

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ή αιματολογική παράμετρος ^a	Ασθενείς με όφελος/ασθενείς με μη φυσιολογική τιμή στην έναρξη της μελέτης (%)
	Ασθενείς ανθεκτικοί σε φλουδαραβίνη και αλεμουζουμάμπη
Αριθμός λεμφοκυττάρων Μείωση $\geq 50\%$ Ομαλοποίηση ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Πλήρης αποδρομή ιδιοσυγκρασιακών συμπτωμάτων ^b	21/47 (45)
Λεμφαδενοπάθεια ^c Βελτίωση κατά $\geq 50\%$ Πλήρης αποδρομή	51/88 (58) 17/88 (19)
Σπληνομεγαλία Βελτίωση κατά $\geq 50\%$ Πλήρης αποδρομή	27/47 (57) 23/47 (49)
Ηπατομεγαλία Βελτίωση κατά $\geq 50\%$ Πλήρης αποδρομή	14/24 (58) 11/24 (46)
Αιμοσφαιρίνη < 11 g/dl στην έναρξη της μελέτης σε > 11 g/dl μετά από την έναρξη της μελέτης	12/49 (24)
Αριθμοί αιμοπεταλίων $\leq 100 \times 10^9/l$ στην έναρξη της μελέτης σε αύξηση $> 50\%$ ή $> 100 \times 10^9/l$ μετά από την έναρξη της μελέτης	19/50 (38)
Ουδετερόφιλα $< 1 \times 10^9/l$ στην έναρξη της μελέτης σε $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Αποκλείονται επισκέψεις ασθενών από την ημερομηνία της πρώτης μετάγγισης, θεραπεία με ερυθροποιητίνη ή θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες. Για ασθενείς με ελλείποντα αρχικά δεδομένα, μεταφέρθηκαν στην έναρξη της μελέτης τα τελευταία δεδομένα από τη διαλογή/μη προγραμματισμένα δεδομένα. ^b Ως πλήρης αποδρομή ιδιοσυγκρασιακών συμπτωμάτων (πυρετός, νυκτερινές εφιδρώσεις, κόπωση, απώλεια βάρους) κρίστηκε η παρουσία τυχόν συμπτωμάτων στην έναρξη της μελέτης που ακολούθησε από την μη παρουσία συμπτωμάτων. ^c Λεμφαδενοπάθεια μετρούμενη σύμφωνα με το άθροισμα των γινομένων των μεγαλύτερων διαμέτρων (SPD), όπως αξιολογείται με βάση κλινική εξέταση.	

Το Arzerra χορηγήθηκε επίσης σε μία ομάδα ασθενών (n=112) με μαζική λεμφαδενοπάθεια (ορίζεται ως ένας τουλάχιστον λεμφαδένας $> 5\text{cm}$) που ήταν επίσης ανθεκτικοί στη φλουδαραβίνη. Το ORR σε αυτή την ομάδα ήταν 43% (95,3% CI: 33, 53). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν 5,5 μήνες (95% CI: 4,6, 6,4) και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 17,4 μήνες (95% CI: 15,0, 24,0). Το ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία ριτουξιμάβης ήταν 38% (95% CI: 23, 61). Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν επίσης συγκρίσιμες κλινικές βελτιώσεις, ως προς τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και τις αιματολογικές παραμέτρους που περιγράφονται λεπτομερώς παραπάνω σε ασθενείς ανθεκτικούς στη φλουδαραβίνη και στην αλεμουζουμάμπη.

Επιπρόσθετα μία ομάδα ασθενών (n=16) που δεν ήταν ανθεκτικοί/δεν πληρούσαν τα κριτήρια στη θεραπεία με φλουδαραβίνη και/ή δεν ήταν ανθεκτικοί στην θεραπεία με αλεμουζουμάμπη, έλαβαν Arzerra. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτή την ομάδα ήταν 63% (95,3% CI: 35, 85).

Μια ανοικτής επισημάνσης, δύο σκελών, τυχαιοποιημένη μελέτη (OMB114242) διεξήχθη σε ασθενείς με ογκώδη ανθεκτική στη φλουδαραβίνη ΧΛΛ που είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες (n=122), συγκρίνοντας το Arzerra ως μονοθεραπεία (n=79) με θεραπεία επιλογής των γιατρών (PC) (n=43). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο της αξιολόγησης της PFS από την IRC (5,4 έναντι 3,6 μηνών, HR=0,79, p=0,27). Η PFS στο σκέλος του Arzerra ως μονοθεραπεία ήταν συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν με το Arzerra ως μονοθεραπεία στη μελέτη Hx-CD20-406.

Μελέτη κυμαινόμενης δόσης (Hx-CD20-402) διεξήχθη σε 33 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 61 έτη (εύρος: 27 έως 82 ετών), στην πλειονότητα τους ήταν άνδρες (58%) και όλοι τους ήταν λευκοί. Η θεραπεία με Arzerra (όταν χορηγήθηκε ως 4 άπαξ εβδομαδιαίως εγχύσεις) οδήγησε σε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ίσο με 50% στην ομάδα με την υψηλότερη δόση (1^η δόση: 500 mg, 2^η, 3^η και 4^η δόση: 2.000 mg) και συμπεριελάμβανε 12 μερικές υφέσεις και μία λεμφαδενική μερική ύφεση. Για την ομάδα με την υψηλότερη δόση, ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη ήταν 15,6 εβδομάδες (95% CI: 15, 22,6) στον πληθυσμό πλήρους ανάλυσης και 23 εβδομάδες (CI: 20, 31,4) σε ανταποκρινόμενους. Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 16 εβδομάδες (CI: 13, 19) και ο χρόνος έως την επόμενη θεραπεία για ΧΛΛ ήταν 52,4 εβδομάδες (CI: 36,9 – δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Arzerra σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνολικά, η φαρμακοκινητική της οφατουμουμάμπης παρουσίασε συνέπεια σε όλες τις ενδείξεις, είτε χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη και κυκλοφωσφαμίδη ή χλωραμβουκίλη. Η οφατουμουμάμπη είχε μη γραμμική φαρμακοκινητική σχετιζόμενη με τη μειούμενη κάθαρσή της με την πάροδο του χρόνου.

Απορρόφηση

Το Arzerra χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Επομένως, η απορρόφηση δεν βρίσκει εφαρμογή.

Κατανομή

Η οφατουμουμάμπη παρουσιάζει μικρό όγκο κατανομής, με μέσες τιμές Vss που κυμαίνονται από 1,7 έως 8,1 l ανάμεσα σε μελέτες, δοσολογικά επίπεδα και τον αριθμό της έγχυσης.

Βιομετασχηματισμός

Η οφατουμουμάμπη είναι μια πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη μεταβολική οδός είναι η αποδόμηση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα από πανταχού παρόντα πρωτεολυτικά ένζυμα. Κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Αποβολή

Η οφατουμουμάμπη αποβάλλεται με δύο τρόπους: με ανεξάρτητη από το στόχο οδό, όπως άλλα μόρια IgG και με μεσολαβούμενη από το στόχο οδό που σχετίζεται με τη σύνδεση με B-κύτταρα. Υπήρξε ταχεία και παρατεταμένη μείωση των CD20⁺ B κυττάρων μετά από την πρώτη έγχυση οφατουμουμάμπης, η οποία άφησε μειωμένο αριθμό CD20⁺ κυττάρων διαθέσιμων για να συνδεθεί το αντίσωμα σε μεταγενέστερες εγχύσεις. Ως αποτέλεσμα, οι τιμές κάθαρσης της οφατουμουμάμπης ήταν χαμηλότερες και οι τιμές $t_{1/2}$ ήταν σημαντικά μεγαλύτερες μετά από μετέπειτα εγχύσεις σε σχέση με μετά από την αρχική έγχυση. Κατά τη διάρκεια επανειλημμένων εβδομαδιαίων εγχύσεων, οι τιμές AUC και C_{max} της οφατουμουμάμπης αυξήθηκαν περισσότερο από την αναμενόμενη συσσώρευση με βάση τα δεδομένα της πρώτης έγχυσης.

Οι κύριες φαρμακοκινητικές παράμετροι της οφατουμουμάμπης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 φαρμακοκινητικές παράμετροι (γεωμετρικό μέσο)

Πληθυσμός (θεραπεία)	Δοσολογικό σχήμα	Κύκλος ⁽¹⁾	C_{max} (μg/ml)	AUC (μg.h/ml)	CL (ml/h)	$t_{1/2}$ (days)
Ανθεκτική ΧΛΛ (οφατουμουμάμπη)	1 ^η έγχυση (300 mg)	Κύκλος 1	61,4			
	2.000 mg: 8 εβδομαδιαίες εγχύσεις ακολουθούμενες από 4 μηνιαίες εγχύσεις	12 ^η δόση	827	166.000	12,1	11,5
	1 ^η έγχυση (300 mg)	Κύκλος 1	51,8	2.620		
	μηνιαίες εγχύσεις 1.000 mg	Κύκλος 4	285	65.100	15,4	18,5
Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς (οφατουμουμάμπη + χλωραμβουκίλη)	1 ^η έγχυση (300 mg)	Κύκλος 1	61,4	3.560		
Υποτροπιάζουσα ΧΛΛ (οφατούμομάμπη + FC)	1.000 mg την 8 ^η ημέρα του κύκλου 1 ακολουθούμενα από μηνιαίες εγχύσεις 1.000 mg	Κύκλος 4	313	89.100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Κύκλος για τον οποίον οι φαρμακοκινητικές παράμετροι παρουσιάζονται σε αυτό τον πίνακα. C_{max} : μέγιστη συγκέντρωση οφατουμουμάμπης στο τέλος της έγχυσης, AUC: έκθεση στην οφατουμουμάμπη κατά τη διάρκεια μιας περιόδου χορήγησης, CL: κάθαρση της οφατουμουμάμπης μετά από πολλαπλές δόσεις, $T_{1/2}$: τελικός χρόνος ημίσειας ζωής. Αριθμοί στρογγυλοποιημένοι σε τρία σημαντικά ψηφία

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Η ηλικία δεν διαπιστώθηκε πως αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη φαρμακοκινητική της οφατουμουμάμπης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού ανάμεσα σε μελέτες ασθενών διαφόρων ηλικιών από 21 έως 87 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν διατίθενται δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Φύλο

Το φύλο είχε μέτρια επίδραση (12%) στον κεντρικό όγκο κατανομής της οφατουμουμάμπης σε ανάλυση πληθυσμού ανάμεσα σε μελέτες, με υψηλότερες τιμές C_{max} και AUC να παρατηρούνται σε γυναίκες ασθενείς (48% των ασθενών σε αυτή την ανάλυση ήταν άνδρες και 52% ήταν γυναίκες). Αυτές οι επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές και δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αρχική υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης δεν διαπιστώθηκε πως αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη φαρμακοκινητική της οφατουμουμάμπης σε ανάλυση πληθυσμού ανάμεσα σε μελέτες ασθενών με υπολογιζόμενες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης που κυμαίνονταν από 26 έως 287 ml/min. Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης για ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας. Τα IgG1 μόρια, όπως η οφατουμουμάμπη, καταβολίζονται από πανταχού παρόντα πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό. Επομένως, μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας είναι απίθανο να έχουν τυχόν επίδραση στην αποβολή της οφατουμουμάμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο.

Ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση στον πύθηκο οδήγησε στην αναμενόμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών και λεμφικών B κυττάρων του ιστού χωρίς σχετικά τοξικολογικά ευρήματα. Όπως αναμενόταν, παρατηρήθηκε μείωση της χυμικής ανοσολογικής απάντησης της IgG σε αιμοκυανίνη «keyhole limpet», αλλά δεν υπήρχαν επιδράσεις στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας όνιμου τύπου. Σε μερικά ζώα, παρουσιάστηκε αυξημένη καταστροφή των ερυθροκυττάρων προφανώς ως αποτέλεσμα αντισωμάτων κατά του φαρμάκου των πιθήκων, τα οποία περιέβαλλαν τα ερυθροκύτταρα. Αντίστοιχη αύξηση των αριθμών των δικτυοκυττάρων που διαπιστώθηκε σε αυτούς τους πιθήκους, ήταν ενδεικτική αναγεννητικής απάντησης στον μυελό των οστών.

Ενδοφλέβια χορήγηση οφατουμουμάμπης σε εγκύους πιθήκους cynomolgus στα 100 mg/kg άπαξ εβδομαδιαίως από της ημέρες 20 έως 50 της κύησης δεν έδειξε τοξικότητα για τη μητέρα ή το έμβρυο ή τερατογένεση. Στο τέλος της οργανογένεσης (48^η ημέρα της κύησης), η έκθεση στην οφατουμουμάμπη (AUCinf) αντιστοιχούσε σε 0,46 έως 3,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου μετά την όγδοη έγχυση μέγιστης συνιστώμενης για τον άνθρωπο δόσης (MRHD) των 2.000 mg. Την ημέρα 100 της κύησης, παρατηρήθηκε μείωση των B-κυττάρων σχετική με τη φαρμακολογική δράση της οφατουμουμάμπης στο αίμα του ομφάλιου λώρου και στους ιστούς του σπληνός του εμβρύου. Τα βάρη σπλήνας μειώθηκαν κατά περίπου 15% στην ομάδα χαμηλής δόσης και κατά 30% περίπου στην ομάδα υψηλής δόσης, σε σύγκριση με τις τιμές ελέγχου. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Επομένως, δεν έχει καταδειχθεί μεταγεννητική επαναφορά.

Εφόσον η οφατουμουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιδιοτοξικότητας και καρκινογένεσης με οφατουμουμάμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αργινίνη
Οξικό νάτριο (E262)
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80 (E433)
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (E386)
Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο
3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα έγχυσης

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα σε χρήση για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη από 25°C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης για χρήση πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και σύστατικά του περιέκτη

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και κάψα από αλουμίνιο, το οποίο περιέχει 5 ml συμπυκνωμένου διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Arzerra διατίθεται σε συσκευασίες των 3 φιαλιδίων.

Arzerra 1.000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και κάψα από αλουμίνιο, το οποίο περιέχει 50 ml συμπυκνωμένου διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Arzerra διατίθεται σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Διάλυση

Το Arzerra συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν περιέχει συντηρητικό. Επομένως, η αραιώση πρέπει να διεξάγεται σε άσηπτες συνθήκες. Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 24 ώρες από την παρασκευή. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα που απομένει μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να απορρίπτεται.

Πριν από την αραιώση του Arzerra

Ελέγξτε το συμπυκνωμένο διάλυμα Arzerra για ύλη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από την αραιώση. Η οφαιτουμουμάμπη πρέπει να είναι άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Μη χρησιμοποιείτε το συμπυκνωμένο διάλυμα Arzerra εάν υπάρχει αποχρωματισμός.

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο με την οφαιτουμουμάμπη για αυτή την επιθεώρηση.

Τρόπος αραιώσης του διαλύματος προς έγχυση

Το συμπυκνωμένο διάλυμα Arzerra πρέπει να αραιώνεται σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από τη χορήγηση, με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Δόση 300 mg – Χρησιμοποιείτε 3 φιαλίδια (συνολικά 15 ml, 5 ml ανά φιαλίδιο):

- Αναρροφήστε και απορρίψτε 15 ml από σάκο των 1.000 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Αναρροφήστε 5 ml οφαιτουμουμάμπης από καθένα από τα 3 φιαλίδια και ενέστε τα στο σάκο των 1.000 ml
- Μην ανακινείτε, αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή.

Arzerra 1000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Δόση 1000 mg – Χρησιμοποιείτε 1 φιαλίδιο (συνολικά 50 ml, 50 ml ανά φιαλίδιο):

- Αναρροφήστε και απορρίψτε 50 ml από σάκο των 1.000 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Αναρροφήστε 50 ml οφαιτουμουμάμπης από το φιαλίδιο και ενέστε τα στο σάκο των 1.000 ml
- Μην ανακινείτε, αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή.

Δόση 2.000 mg – Χρησιμοποιείτε 2 φιαλίδια (συνολικά 100 ml, 50 ml ανά φιαλίδιο):

- Αναρροφήστε και απορρίψτε 100 ml από σάκο των 1.000 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Αναρροφήστε 50 ml οφαιτουμουμάμπης από καθένα από τα 2 φιαλίδια και ενέστε τα στο σάκο των 1.000 ml
- Μην ανακινείτε, αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή.

Τρόπος χορήγησης του αραιωμένου διαλύματος

Το Arzerra δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus). Χορηγείτε με χρήση ενδοφλέβιας αντλίας έγχυσης.

Η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε 24 ώρες μετά από την παρασκευή. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Το Arzerra δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ή να χορηγείται ως έγχυση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ενδοφλέβια διαλύματα. Ξεπλύνετε τη γραμμή πριν και μετά από τη χορήγηση οφαιτουμουμάμπης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προκειμένου να το αποφύγετε.

Πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ και υποτροπιάζουσα ΧΛΛ

Για την πρώτη έγχυση, χορηγήστε επί 4,5 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.2), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα:

Εάν η πρώτη έγχυση είχε ολοκληρωθεί χωρίς σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, οι υπόλοιπες εγχύσεις των 1.000 mg πρέπει να χορηγούνται εντός 4 ωρών (βλέπε παράγραφο 4.2), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα. Αν παρατηρηθούν οποιεσδήποτε σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να ξαναρχίσει όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2 για επιπλέον πληροφορίες).

Πρόγραμμα έγχυσης

Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης (λεπτά)	Έγχυση 1	Επακόλουθες εγχύσεις*
	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)
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

*Εάν η προηγούμενη έγχυση ολοκληρώθηκε χωρίς σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει ξανά όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ)

Ανθεκτική ΧΛΛ

Για την πρώτη και τη δεύτερη έγχυση, χορηγήστε για 6,5 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.2), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα:

Εάν η δεύτερη έγχυση είχε ολοκληρωθεί χωρίς σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, οι υπόλοιπες εγχύσεις (3-12) πρέπει να χορηγούνται εντός 4 ωρών (βλέπε παράγραφο 4.2), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα. Αν παρατηρηθούν οποιεσδήποτε σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να ξαναρχίσει όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2 για επιπλέον πληροφορίες).

Πρόγραμμα έγχυσης

Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης (λεπτά)	Εγχύσεις 1 και 2	Εγχύσεις 3* έως 12
	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

* Εάν η δεύτερη έγχυση ολοκληρώθηκε χωρίς σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει ξανά όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2)

Εάν παρατηρηθούν τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, πρέπει να μειωθούν οι ρυθμοί έγχυσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα, πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

EU/1/10/625/001

Arzerra 1.000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

EU/1/10/625/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Απριλίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Φεβρουαρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον δυνάμει

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οφατουμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 20 mg οφατουμουμάμπης.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg οφατουμουμάμπης σε 5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: αργινίνη, οξικό νάτριο (E262), χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80 (E433), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (E386), υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

100 mg/5 ml

3 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/625/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Arzerra 100 mg στείρο συμπυκνωμένο διάλυμα
οφθαλμουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arzerra 1.000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οφατουμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 20 mg οφατουμουμάμπης.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.000 mg οφατουμουμάμπης σε 50 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: αργινίνη, οξικό νάτριο (E262), χλωριούχο νάτριο, πολυσорβικό 80 (E433), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (E386), υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1.000 mg/50 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/625/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Arzerra 1.000 mg στείρο συμπυκνωμένο διάλυμα
οφθαλμουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.000 mg/50 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Arzerra 100 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Arzerra 1.000 mg συμπυκνωμένο διάλυμα για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οφατουμουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Arzerra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Arzerra
3. Πώς χορηγείται το Arzerra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Arzerra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Arzerra και ποια είναι η χρήση του

Το Arzerra περιέχει οφατουμουμάμπη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα.

Το Arzerra χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ). Η ΧΛΛ είναι ένας καρκίνος του αίματος που προσβάλλει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται *λεμφοκύτταρα*. Τα λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται τόσο γρήγορα και ζουν τόσο πολύ, ώστε υπάρχουν πάρα πολλά από αυτά που κυκλοφορούν στο αίμα σας. Η νόσος μπορεί ακόμη να προσβάλλει άλλα όργανα στο σώμα σας. Το αντίσωμα στο Arzerra αναγνωρίζει μια ουσία στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και προκαλεί το θάνατο του λεμφοκυττάρου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Arzerra

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Arzerra:

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην οφατουμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Συνεννοηθείτε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Arzerra:

- εάν έχετε **καρδιολογικά προβλήματα**,
- εάν πάσχετε από **πνευμονοπάθεια**.

Συνεννοηθείτε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι οτιδήποτε από τα παραπάνω μπορεί να ισχύει για εσάς. Μπορεί να χρειαστείτε πρόσθετους ελέγχους ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Arzerra.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει την ποσότητα ηλεκτρολυτών στο αίμα σας, όπως του μαγνησίου και του καλίου, πριν και στη διάρκεια της θεραπείας σας με το Arzerra. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει θεραπεία εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών.

Εμβολιασμός και Arzerra

Εάν υποβάλλεστε σε τυχόν εμβολιασμούς, ενημερώστε το γιατρό ή το πρόσωπο που σας χορηγεί το εμβόλιο, ότι λαμβάνετε θεραπεία με Arzerra. Η ανταπόκριση σας στο εμβόλιο μπορεί να είναι εξασθενημένη και μπορεί να μην προστατεύετε πλήρως.

Ηπατίτιδα Β

Θα πρέπει να ελεγχθείτε για ηπατίτιδα Β (μία πάθηση του ήπατος) πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Arzerra. Εάν είχατε ηπατίτιδα Β, το Arzerra μπορεί να προκαλέσει την επανενεργοποίησή της. Ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει κατάλληλο αντιικό φάρμακο, ώστε να βοηθήσει στην πρόληψη αυτού.

Εάν έχετε ή είχατε ηπατίτιδα Β, ενημερώστε το γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Arzerra.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την έγχυση

Φάρμακα αυτού του τύπου (μονοκλωνικά αντισώματα) μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την έγχυση μετά από ένεση στον οργανισμό. Θα σας χορηγηθούν φάρμακα, όπως αντισταμινικά, στεροειδή ή αναλγητικά, ώστε να συντελέσουν στη μείωση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης αντίδρασης. Βλέπε ακόμη Παράγραφος 4, 'Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν νομίζετε ότι είχατε τέτοια ανεπιθύμητη ενέργεια παλαιότερα, ενημερώστε το γιατρό σας πριν από τη χορήγηση Arzerra.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), μία σοβαρή και επικίνδυνη για τη ζωή εγκεφαλική κατάσταση, έχει αναφερθεί με φάρμακα όπως το Arzerra. **Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** εάν εμφανίσετε απώλεια μνήμης, πρόβλημα στη σκέψη, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια όρασης. Εάν είχατε αυτά τα συμπτώματα πριν τη θεραπεία με το Arzerra, **ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** σχετικά με όποιες μεταβολές σε αυτά τα συμπτώματα.

Απόφραξη εντέρου

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας αν σας παρουσιαστεί δυσκοιλιότητα, πρησμένη κοιλιά ή κοιλιακός πόνος. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα απόφραξης του εντέρου ιδιαίτερα κατά τα πρώτα στάδια της θεραπείας σας.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν είναι γνωστό εάν το Arzerra είναι δραστικό σε παιδιά και εφήβους. Επομένως το Arzerra δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Arzerra

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φυτικά φάρμακα και άλλα φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Η χρήση του Arzerra συνήθως δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να κάνετε μωρό. Ο γιατρός σας θα εκτιμήσει το όφελος για εσάς έναντι του κινδύνου για το μωρό σας από τη λήψη Arzerra ενώ είστε έγκυος.
- Χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Arzerra και για 12 μήνες τουλάχιστον μετά από την τελευταία χορήγηση του Arzerra. Συμβουλευθείτε το γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά από αυτό το διάστημα.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arzerra, ενημερώστε το γιατρό σας

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Arzerra διέρχονται στο μητρικό γάλα. Δεν συνιστάται θηλασμός κατά τη θεραπεία με Arzerra και για 12 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Arzerra δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Arzerra περιέχει νάτριο

Το Arzerra περιέχει 34,8 mg νατρίου σε κάθε δόση των 300 mg, 116 mg νατρίου σε κάθε δόση 1.000 mg και 232 mg νατρίου σε κάθε δόση των 2.000 mg. Χρειάζεται να το λάβετε αυτό υπόψη εάν βρίσκεστε σε διατροφή με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

3. Πώς χορηγείται το Arzerra

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Arzerra, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο που σας χορηγεί την έγχυση.

Η συνήθης δόση

Η συνήθης δόση Arzerra για την πρώτη έγχυση είναι 300 mg. Αυτή η δόση θα αυξηθεί συνήθως στα 1.000 mg ή 2.000 mg, για τις υπόλοιπες εγχύσεις.

Πως χορηγείται

Το Arzerra χορηγείται σε φλέβα (ενδοφλεβίως) ως έγχυση (ενστάλαξη) για αρκετές ώρες.

Εάν δεν έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ, θα λάβετε το πολύ 13 εγχύσεις. Θα λάβετε μια αρχική έγχυση και στη συνέχεια μια δεύτερη έγχυση 7 ημέρες αργότερα. Οι υπόλοιπες εγχύσεις θα χορηγούνται μία φορά το μήνα, για έως 11 μήνες.

Εάν έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ αλλά η νόσος επέστρεψε θα λάβετε το πολύ 7 εγχύσεις. Θα λάβετε μια αρχική έγχυση και στη συνέχεια μια δεύτερη έγχυση 7 ημέρες αργότερα. Οι υπόλοιπες εγχύσεις θα χορηγούνται μία φορά το μήνα, για έως 6 μήνες.

Εάν έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ, συνήθως θα λάβετε θεραπεία με 12 εγχύσεις. Θα σας χορηγείται έγχυση άπαξ εβδομαδιαίως για οκτώ εβδομάδες. Ακολουθεί διάλειμμα τέσσερων έως πέντε εβδομάδων. Οι υπόλοιπες εγχύσεις θα χορηγούνται έπειτα άπαξ μηνιαίως για τέσσερις μήνες.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση

Πριν από κάθε έγχυση Arzerra, θα σας χορηγείται **προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή** - φάρμακα που συντελούν στη μείωση τυχόν ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την έγχυση. Σε αυτά μπορεί να συμπεριλαμβάνονται αντιισταμινικά, στεροειδή και αναλγητικά. Θα ελέγχετε προσεκτικά και εάν παρουσιάσετε τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, αυτές θα αντιμετωπιστούν.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Φάρμακα αυτού του τύπου (μονοκλωνικά αντισώματα) μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, οι οποίες είναι περιστασιακά σοβαρές και μπορεί να προκαλέσουν θάνατο. Αυτές είναι πιθανότερες κατά την πρώτη θεραπεία.

Πολύ συχνά συμπτώματα ανεπιθύμητης αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- τάση προς έμετο (*ναυτία*)
- υψηλή θερμοκρασία
- δερματικό εξάνθημα

- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια
- έλλειψη ενέργειας

Συχνά συμπτώματα ανεπιθύμητης ενέργειας που σχετίζεται με την έγχυση (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις, ενίοτε σοβαρές με συμπτώματα που περιλαμβάνουν ανυψωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση), οίδημα του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα) που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή και κατάρρευση
- δυσκολία στην αναπνοή, λαχάνιασμα, αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, βήχας
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (μπορεί να προκαλέσει ζάλη όταν σηκώνεστε)
- έξαψη
- υπερβολική εφίδρωση
- τρόμος ή ρίγη
- γρήγορος σφυγμός
- πονοκέφαλος
- οσφυαλγία
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- πόνος ή ερεθισμός στο λαιμό
- ρινική συμφόρηση.

Όχι συχνά συμπτώματα μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- αναφυλακτική αντίδραση περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ, όπου τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή βήχα, ελαφρά κεφαλαλγία, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, υπόταση, με ή χωρίς ήπια γενικευμένη φαγούρα, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή/και του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος
- υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα) που προκαλεί δύσπνοια
- αργό καρδιακό ρυθμό
- μπλε αποχρωματισμό των χειλιών και των άκρων (πιθανά συμπτώματα υποξίας)

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

- Συχνές λοιμώξεις, πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος ή έλκη του στόματος που οφείλονται σε λοιμώξεις
- Πυρετός, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, πιθανά συμπτώματα λοιμώξεων των πνευμόνων ή των αεραγωγών (αναπνευστική οδός) περιλαμβανομένης της πνευμονίας
- Πονόλαιμος, αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και το μέτωπο, λοιμώξεις του αυτιού, της μύτης ή του λάρυγγα.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα:

- πυρετός ή, εναλλακτικά, πολύ χαμηλή θερμοκρασία σώματος, πόνος στο στήθος, δύσπνοια ή γρήγορη αναπνοή, τρέμουλο, ρίγη, σύγχυση, ζάλη, μειωμένη διούρηση και γρήγορος καρδιακός παλμός, (πιθανά συμπτώματα λοίμωξης του αίματος)
- δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση, έντονη αίσθηση ανάγκης για ούρηση, ουρολοιμώξεις
- έρπητας ζωστήρας, απλός έρπης (πιθανά συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης από τον έρπητα που μπορεί να είναι σοβαρή).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος:

- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα (κύτταρα που συντελούν στην πήξη του αίματος).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα:

- απόφραξη εντέρου, που μπορεί να μοιάζει με πόνο στο στομάχι.
 - Εάν παρουσιάσετε επίμονο πόνο στο στομάχι, **επισκεφθείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.**
- Κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια της όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα (πιθανά συμπτώματα μόλυνσης ή επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B)
- Απώλεια μνήμης, πρόβλημα με τη σκέψη και δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια της όρασης (πιθανά συμπτώματα προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας)
- αύξηση καλίου, φωσφορικού και ουρικού οξέος στο αίμα που μπορεί να προκαλέσει νεφρολογικά προβλήματα (σύνδρομο λύσης όγκου).
Στα συμπτώματα αυτής της κατάστασης συμπεριλαμβάνονται:
 - παραγωγή μικρότερης από τη φυσιολογική ποσότητας ούρων
 - μυϊκοί σπασμοί.Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, **απευθυνθείτε στο γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος:

- προβλήματα με την πήξη του αίματος
- ο μυελός των οστών αδυνατεί να παράγει αρκετά ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Arzerra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε το αραιωμένο διάλυμα στους 2°C έως 8°C και χρησιμοποιείτε εντός 24 ωρών. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να απορρίπτεται 24 ώρες μετά από την παρασκευή του.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Arzerra

- Η δραστική ουσία είναι η οφατουμουμάμπη. Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 20 mg οφατουμουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι αργινίνη, οξικό νάτριο (E262), χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80 (E433), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (E386), υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα (βλ. «Το Arzerra περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Arzerra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Arzerra είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το **Arzerra 100 mg** διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 3 φιαλίδια. Κάθε γυάλινο φιαλίδιο σφραγίζεται με ελαστικό πώμα και κάψα από αλουμίνιο και περιέχει 5 ml συμπυκνωμένου διαλύματος (100 mg οφατουμουμάμπης).

Το **Arzerra 1.000 mg** διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 φιαλίδιο. Κάθε γυάλινο φιαλίδιο σφραγίζεται με ελαστικό πώμα και κάψα από αλουμίνιο και περιέχει 50 ml συμπυκνωμένου διαλύματος (1.000 mg οφατουμουμάμπης).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

Glaxo Operations UK Limited (δραστηριοποιείται ως Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Ηνωμένο Βασίλειο.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Νυρεμβέργη, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Tel: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

1) Πριν από την αραίωση του Arzerra

Ελέγξτε το συμπυκνωμένο διάλυμα Arzerra για ύλη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από την αραίωση. Η οφαιτουμουμάμπη πρέπει να είναι άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Μη χρησιμοποιείτε το συμπυκνωμένο διάλυμα Arzerra εάν υπάρχει αποχρωματισμός.

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο με την οφαιτουμουμάμπη για αυτή την επιθεώρηση.

2) Τρόπος αραίωσης του διαλύματος προς έγχυση

Το συμπυκνωμένο διάλυμα Arzerra πρέπει να αραιώνεται σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από τη χορήγηση, με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Δόση 300 mg – Χρησιμοποιείτε τρία φιαλίδια των 100 mg/5 ml (συνολικά 15 ml, 5 ml ανά φιαλίδιο):

- Αναρροφήστε και απορρίψτε 15 ml από σάκο των 1.000 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Αναρροφήστε 5 ml οφαιτουμουμάμπης από καθένα από 3 x 100 mg φιαλίδια και ενέστε τα στο σάκο των 1.000 ml.
- Μην ανακινείτε, αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή.

Δόση 1.000 mg - Χρησιμοποιείτε ένα φιαλίδιο των 1.000 mg/50 ml (συνολικά 50 ml, 50 ml ανά φιαλίδιο):

- Αναρροφήστε και απορρίψτε 50 ml από σάκο των 1.000 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- αναρροφήστε 50 ml οφαιτουμουμάμπης από το φιαλίδιο των 1.000 mg και ενέστε τα στο σάκο των 1.000 ml
- Μην ανακινείτε, αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή.

Δόση 2.000 mg – Χρησιμοποιείτε δύο φιαλίδια των 1.000 mg/50 ml (συνολικά 100 ml, 50 ml ανά φιαλίδιο):

- Αναρροφήστε και απορρίψτε 100 ml από σάκο των 1.000 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Αναρροφήστε 50 ml οφαιτουμουμάμπης από καθένα από 2 x 1.000 mg φιαλίδια και ενέστε τα στο σάκο των 1.000 ml
- Μην ανακινείτε, αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή.

3) Τρόπος χορήγησης του αραιωμένου διαλύματος

Το Arzerra δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus). Χορηγήστε με χρήση ενδοφλέβιας αντλίας έγχυσης.

Η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε 24 ώρες μετά από την παρασκευή. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Το Arzerra δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ή να χορηγείται ως έγχυση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ενδοφλέβια διαλύματα. Ξεπλύνετε τη γραμμή πριν και μετά από τη χορήγηση οφαιτουμουμάμπης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προκειμένου να το αποφύγετε.

Πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ και υποτροπιάζουσα ΧΛΛ:

Για την πρώτη έγχυση, χορηγήστε επί 4,5 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα:

Εάν η πρώτη έγχυση είχε ολοκληρωθεί χωρίς σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, οι υπόλοιπες εγχύσεις των 1.000 mg πρέπει να χορηγούνται εντός 4 ωρών (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα. Αν κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να ξαναρχίσει όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2 της Π.Χ.Π.).

Πρόγραμμα έγχυσης

Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης (λεπτά)	Έγχυση 1	Επακόλουθες εγχύσεις*
	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)
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

*Εάν η προηγούμενη έγχυση ολοκληρώθηκε χωρίς σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει ξανά όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ)

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ανθεκτική ΧΛΛ:

Για την πρώτη και τη δεύτερη έγχυση, χορηγήστε για 6,5 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα:

Εάν η δεύτερη έγχυση είχε ολοκληρωθεί χωρίς σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, οι υπόλοιπες εγχύσεις (3-12) πρέπει να χορηγούνται μέσα σε 4 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ), μέσω περιφερικής γραμμής ή μόνιμου καθετήρα, σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα. Αν παρατηρηθούν οποιεσδήποτε σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να ξαναρχίσει όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2 της Π.Χ.Π.).

Πρόγραμμα έγχυσης

Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης (λεπτά)	Εγχύσεις 1 και 2	Εγχύσεις 3* έως 12
	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
* Εάν η δευτερη έγχυση ολοκληρώθηκε χωρίς σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει ξανά όταν η κατάσταση του ασθενούς είναι σταθερή (βλ. παράγραφο 4.2)		

Εάν παρατηρηθούν τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, πρέπει να μειωθούν οι ρυθμοί έγχυσης, σύμφωνα με την παράγραφο 4.2 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ