

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg ofatumumaba.

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 100 mg ofatumumaba u 5 ml.

Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 1000 mg ofatumumaba u 50 ml.

Ofatumumab je ljudsko monoklonsko protutijelo koje je proizvedeno u rekombinantnoj mišjoj staničnoj liniji (NS0).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 34,8 mg natrija u dozi od 300 mg, 116 mg natrija u dozi od 1000 mg i 232 mg natrija u dozi od 2000 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prethodno neliječena kronična limfocitna leukemija (KLL)

Arzerra je u kombinaciji s klorambucilom ili bendamustinom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s KLL-om koji prethodno nisu bili liječeni i koji nisu podobni za terapiju utemeljenu na fludarabinu.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

Relapsni KLL

Arzerra je indicirana u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim KLL-om.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

Refraktorni KLL

Arzerra je indicirana za liječenje KLL-a u odraslih bolesnika koji ne reagiraju na fludarabin i alemtuzumab.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Arzerra smije se primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorske terapije te u okruženju u kojem je odmah dostupna sva oprema za oživljavanje.

Nadzor

Potrebno je pomno nadzirati bolesnike tijekom primjene ofatumumaba zbog mogućeg nastupa reakcija povezanih s infuzijom, uključujući sindrom otpuštanja citokina, osobito tijekom prve infuzije.

Premedikacija

Bolesnici trebaju primiti sljedeće premedikacijske lijekove 30 minuta do 2 sata prije svake infuzije lijeka Arzerra sukladno sljedećim rasporedima doziranja:

Premedikacijski raspored za Arzerru

	Prethodno neliječeni KLL ili relapsni KLL		Refraktorni KLL			
Broj infuzije	1. i 2.	3. do n*	1. i 2.	3. do 8.	9.	10. do 12.
Intravenski kortikosteroid (prednizolon ili ekvivalent)	50 mg	0 do 50 mg**	100 mg	0 do 100 mg**	100 mg	50 do 100 mg***
Oralni paracetamol (acetaminofen)	1000 mg					
Oralni ili intravenski antihistaminik	Difenhidramin 50 mg ili cetirizin 10 mg (ili ekvivalent)					
*Do 13 infuzija kod prethodno neliječenog KLL-a; do 7 infuzija kod relapsnog KLL-a						
**Ako bolesnik nakon prethodnih infuzija ne razvije tešku nuspojavu na lijek povezanu s infuzijom, kortikosteroid se u sljedećim infuzijama može ili primijeniti u smanjenoj dozi ili izostaviti, sukladno liječničkoj procjeni.						
***Ako bolesnik nakon prethodnih infuzija ne razvije tešku nuspojavu na lijek povezanu s infuzijom, kortikosteroid se u sljedećim infuzijama može primijeniti u smanjenoj dozi, sukladno liječničkoj procjeni.						

Doziranje

Prethodno neliječen KLL

Za prethodno neliječen KLL, preporučena doza i raspored su:

- 1. ciklus: 300 mg 1. dana, a zatim 1000 mg tjedan dana kasnije, tj. 8. dana
- Sljedeći ciklusi (do postizanja najboljeg odgovora ili tijekom najviše 12 ciklusa): 1000 mg 1. dana svakih 28 dana.

Svaki ciklus traje 28 dana i broji se od 1. dana ciklusa.

Najbolji odgovor je klinički odgovor koji se nije poboljšao nakon 3 dodatna ciklusa liječenja.

Relapsni KLL

Za relapsni KLL, preporučena doza i raspored su:

- 1. ciklus: 300 mg 1. dana, a zatim 1000 mg tjedan dana kasnije, tj. 8. dana
- Sljedeći ciklusi (tijekom najviše 6 ciklusa ukupno): 1000 mg 1. dana svakih 28 dana.

Svaki ciklus traje 28 dana i broji se od 1. dana ciklusa.

Prethodno neliječen KLL i relapsni KLL

Prva infuzija

Početna brzina prve infuzije Arzerre treba biti 12 ml/sat. Tijekom infuzije brzinu treba povećavati svakih 30 minuta do najviše 400 ml/sat (vidjeti dio 6.6). Ako se tijekom infuzije uoči nuspojava povezana s infuzijom, vidjeti dio ispod „Prilagodba doze i ponovno započinjanje terapije nakon nuspojava povezanih s infuzijom“.

Sljedeće infuzije

Ako primjena prethodne(ih) infuzije(a) završi bez teških nuspojava povezanih s infuzijom, sljedeće infuzije mogu započeti brzinom od 25 ml/sat, koju treba povećavati svakih 30 minuta do najviše 400 ml/sat (vidjeti dio 6.6). Ako se tijekom infuzije uoči nuspojava povezana s infuzijom, vidjeti dio ispod „Prilagodba doze i ponovno započinjanje terapije nakon nuspojava povezanih s infuzijom“.

Prilagodba doze i ponovno započinjanje terapije nakon nuspojava povezanih s infuzijom

U slučaju blage ili umjerene nuspojave, infuziju treba prekinuti te kada bolesnikovo stanje bude stabilno, ponovno ju započeti brzinom dvostruko manjom od one koja je bila u vrijeme prekida. Ako se prije prekida infuzije zbog nuspojave brzina davanja nije povisila s početnih 12 ml/sat, brzina pri ponovnom započinjanju infuzije treba biti 12 ml/sat, što je standardna početna brzina infuzije. Brzinu infuzije i dalje se može povećavati sukladno standardnom postupku, mišljenju liječnika i bolesnikovoj podnošljivosti (brzina se ne smije udvostručavati u intervalima manjim od 30 minuta).

U slučaju teške nuspojave, infuziju treba prekinuti te kada bolesnikovo stanje bude stabilno, ponovno ju započeti brzinom od 12 ml/sat. Brzinu infuzije i dalje se može povećavati sukladno standardnom postupku, mišljenju liječnika i bolesnikovoj podnošljivosti (brzina se ne smije povećavati u intervalima manjim od 30 minuta).

Arzerru treba trajno obustaviti u bolesnika koji razviju anafilaktičku reakciju na lijek.

Refraktorni KLL

Preporučena doza i raspored je 12 doza primijenjenih na sljedeći način:

- 300 mg 1. dana, a zatim tjedan dana kasnije
- 2000 mg jednom tjedno sljedećih 7 doza (2. do 8. infuzija), a zatim nakon 4-5 tjedana slijedi
- 2000 mg svakih 28 dana sljedeće 4 doze (9. do 12. infuzija)

Prva i druga infuzija

Početna brzina davanja lijeka Arzerra tijekom prve i druge infuzije treba biti 12 ml/sat. Tijekom trajanja infuzije, svakih 30 minuta brzinu treba povećavati do najviše 200 ml/sat (vidjeti dio 6.6). Ako se tijekom infuzije uoči nuspojava povezana s infuzijom, vidjeti dio ispod „Prilagodba doze i ponovno započinjanje terapije nakon nuspojava povezanih s infuzijom“.

Sljedeće infuzije

Ako primjena prethodne(ih) infuzije(a) završi bez pojave teških nuspojava povezanih s infuzijom, sljedeće infuzije mogu se početi davati brzinom od 25 ml/sat, a svakih 30 minuta treba je povećavati do najviše 400 ml/sat (vidjeti dio 6.6). Ako se tijekom infuzije uoči nuspojava povezana s infuzijom, vidjeti dio ispod „Prilagodba doze i ponovno započinjanje terapije nakon nuspojava povezanih s infuzijom“.

Prilagodba doze i ponovno započinjanje terapije nakon nuspojava povezanih s infuzijom

U slučaju blagih ili umjerenih nuspojava infuziju treba prekinuti te kada bolesnikovo stanje bude stabilno, ponovno ju započeti brzinom dvostruko manjom od one koja je bila u vrijeme prekida. Ako se prije prekida infuzije zbog nuspojava brzina davanja nije povisila s početnih 12 ml/sat, brzina pri ponovnom započinjanju infuzije treba biti 12 ml/sat, što je standardna početna brzina infuzije. Brzinu infuzije i dalje se može povećavati sukladno standardnom postupku, mišljenju liječnika i bolesnikovoj podnošljivosti (brzina se ne smije udvostručavati u intervalima manjima od 30 minuta).

U slučaju teških nuspojava infuziju treba prekinuti te kada bolesnikovo stanje bude stabilno, ponovno ju započeti brzinom od 12 ml/sat. Brzinu infuzije i dalje se može povećavati sukladno standardnom postupku, mišljenju liječnika i bolesnikovoj podnošljivosti (brzina se ne smije povećavati u intervalima manjima od 30 minuta).

Arzerru treba trajno obustaviti u bolesnika koji razviju anafilaktičku reakciju na lijek.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Arzerre u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Stoga se primjena Arzerre u toj skupini bolesnika ne preporučuje.

Starije osobe

Nisu utvrđene značajne razlike u sigurnosti primjene ili djelotvornosti povezane s dobi (vidjeti dio 5.1). Temeljem dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u starijih osoba, dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu provedena ispitivanja lijeka Arzerra u bolesnika s oštećenjem bubrega. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nisu provedena ispitivanja lijeka Arzerra u bolesnika s oštećenjima jetre. Međutim, bolesnici s oštećenjem jetre vjerojatno neće trebati prilagodbu doze (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Arzerra je lijek za intravensku infuziju i prije primjene mora se razrijediti. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ofatumumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije povezane s infuzijom

Ofatumumab za intravensku primjenu povezuje se s reakcijama povezanim s infuzijom. Te reakcije mogu uzrokovati privremen ili trajan prekid terapije. Premedikacija ublažava reakcije povezane s infuzijom, ali se one i dalje mogu dogoditi, osobito tijekom prve infuzije. Reakcije na infuziju mogu uključivati, između ostalog, anafilaktoidne događaje, bronhospazam, srčane tegobe (npr. ishemiju/infarkt miokarda, bradikardiju), zimice/tresavice, kašalj, sindrom oslobađanja citokina, proljev, dispneju, umor, navale crvenila, hipertenziju, hipotenziju, mučninu, bolove, plućni edem, pruritus, pireksiju, osip i urtikariju. U rijetkim slučajevima te reakcije mogu imati smrtni ishod. Čak i s primjenom premedikacije, nakon primjene ofatumumaba zabilježene su teške reakcije, uključujući sindrom oslobađanja citokina. U slučaju teške reakcije povezane s infuzijom odmah se mora prekinuti s davanjem infuzije lijeka Arzerra i započeti sa simptomatskom terapijom (vidjeti dio 4.2).

Ako dođe do anafilaktičke reakcije, odmah treba trajno prekinuti primjenu Arzerre i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Reakcije povezane s infuzijom pretežno se javljaju tijekom prve infuzije i imaju tendenciju smanjenja sa sljedećim infuzijama. Bolesnici u čijoj povijesti bolesti postoji smanjena funkcija pluća mogu imati veći rizik za razvijanje plućnih komplikacija od ostalih teških nuspojava te ih stoga tijekom infuzije Arzerre treba pažljivo pratiti.

Sindrom lize tumora

Uz primjenu Arzerre u bolesnika s KLL-om može doći do sindroma lize tumora (TLS; eng. *tumour lysis syndrome*). Čimbenici rizika za TLS uključuju veliko opterećenje tumorskom masom, visoke koncentracije cirkulirajućih stanica ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$), hipovolemiju, insuficijenciju bubrega, povišene vrijednosti mokraćne (uradne) kiseline i razine laktat dehidrogenaze prije početka terapije. Terapija TLS-a uključuje ispravljanje poremećenih vrijednosti elektrolita, praćenje bubrežne funkcije, održavanje ravnoteže tekućine i prateću njegu.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

U bolesnika s KLL-om koji su primali farmakoterapiju citotoksičnim lijekovima, uključujući ofatumumab, zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) koja je rezultirala smrću. Dijagnozu PML treba razmotriti u svakog bolesnika koji dobiva lijek Arzerre i prijavi pojavu novih ili promjene već postojećih neuroloških znakova i simptoma. Ako se sumnja na dijagnozu PML, treba prekinuti s davanjem lijeka Arzerre i uputiti bolesnika neurologu.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim atenuiranim ili inaktiviranim cjevivima, kao i sposobnost stvaranja primarnog ili memorijskog odgovora na cijepljenje, nije ispitivana tijekom terapije ofatumumabom. Odgovor na cijepljenje može biti oslabljen pri smanjenom broju B-stanica. Zbog rizika od infekcije, tijekom i nakon terapije ofatumumabom treba izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva, sve do normalizacije broja B-stanica. Treba razmotriti rizike i koristi cijepljenja bolesnika tijekom terapije Arzerrom.

Hepatitis B

U bolesnika liječenih lijekovima koji su svrstani u skupinu citolitičkih protutijela s ciljanim djelovanjem na CD20, uključujući lijek Arzerre, došlo je do infekcije virusom hepatitisa B (HBV) i njegove reaktivacije, koja je u nekim slučajevima uzrokovala fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt. Slučajevi su prijavljeni u bolesnika pozitivnih na površinski antigen hepatitisa B (HBsAg) te u bolesnika pozitivnih na protutijelo na jezgri antigen hepatitisa B (anti-HBc), ali negativnih na HBsAg. Reaktivacija je zabilježena i u bolesnika koji su naizgled izliječili infekciju hepatitisom B (tj. bolesnika negativnih na HBsAg, pozitivnih na anti-HBc i pozitivnih na protutijelo na površinski antigen hepatitisa B [anti-HBs]).

Reaktivacija HBV-a definira se kao iznenađan porast replikacije HBV-a, koji se manifestira kao brzo povećanje razina HBV DNK u serumu, ili pronalazak HBsAg u osobe koja je prethodno bila negativna na HBsAg i pozitivna na anti-HBc. Reaktivaciju replikacije HBV-a često prati hepatitis, tj. povećanje razine transaminaza te, u teškim slučajevima, povećanje razine bilirubina, zatajenje jetre i smrt. Prije uvođenja lijeka Arzerre potrebno je u svih bolesnika napraviti probir na infekciju HBV-om mjerenjem razine HBsAg i anti-HBc. Kod bolesnika u kojih postoje znakovi prethodne infekcije hepatitisom B (bolesnici negativni na HBsAg i pozitivni na anti-HBc) potrebno je zatražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B u vezi praćenja i uvođenja antivirusne terapije protiv HBV-a. Liječenje lijekom Arzerre ne smije se započeti u bolesnika u kojih postoje znakovi trenutne infekcije hepatitisom B (bolesnici pozitivni na HBsAg) sve dok se ne primijeni odgovarajuća terapija za infekciju.

U bolesnika u kojih postoje znakovi prethodne infekcije HBV-om treba pažljivo pratiti kliničke i laboratorijske znakove hepatitisa ili reaktivacije HBV-a tijekom liječenja te još 6-12 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka Arzerra. Reaktivacija HBV-a prijavljivana je do 12 mjeseci nakon završetka liječenja. O prekidu antivirusne terapije za HBV treba razgovarati s liječnicima koji imaju iskustva u liječenju hepatitisa B.

U bolesnika u kojih tijekom liječenja lijekom Arzerra dođe do reaktivacije HBV-a treba odmah prekinuti primjenu lijeka Arzerra i svih istodobno primjenjivanih kemoterapija te uvesti odgovarajuću terapiju. Nema dovoljno podataka o sigurnosti ponovne primjene lijeka Arzerra u bolesnika u kojih nastupi reaktivacija HBV-a. O nastavku liječenja lijekom Arzerra u bolesnika u kojih se reaktivacija povuče treba razgovarati s liječnikom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

Kardiovaskularne tegobe

Bolesnike koji u anamnezi imaju bolest srca treba pažljivo pratiti. Terapiju lijekom Arzerra treba prekinuti u bolesnika kod kojih se javi ozbiljna srčana aritmija ili ona koja ugrožava život.

Učinak višekratnih doza lijeka Arzerra na QTc interval ocijenjen je u objedinjenoj analizi triju otvorenih ispitivanja u bolesnika s KLL-om (N=85). U objedinjenoj su analizi primijećena produljenja medijana/srednje vrijednosti QT/QTc intervala veća od 5 ms. Nisu primijećene značajnije promjene srednje vrijednosti QTc intervala (tj. > 20 milisekundi). Niti u jednog se bolesnika QTc interval nije produljio na > 500 ms. Nije primijećeno produljenje QTc intervala ovisno o koncentraciji. U bolesnika se preporučuje izmjeriti vrijednosti elektrolita poput kalija i magnezija prije i tijekom primjene ofatumumaba. Odstupanja u vrijednostima elektrolita moraju se korigirati. Učinak ofatumumaba na bolesnike s produljenim QT intervalom (npr. stečenim ili prirođenim) nije poznat.

Opstrukcija crijeva

Opstrukcija crijeva je prijavljena u bolesnika koji su primali terapiju anti-CD20 monoklonskim antitijelima, uključujući ofatumumab. Bolesnike koji osjete bolove u trbuhu, osobito rano u početku terapije ofatumumabom, treba pregledati i započeti s odgovarajućom terapijom.

Laboratorijsko praćenje

Tijekom terapije ofatumumabom prijavljene su citopenije, uključujući dugotrajnu i odgođenu neutropeniju. Tijekom terapije Arzerrom u redovitim se razmacima treba pratiti kompletna krvna slika, uključujući neutrofile, te broj trombocita, i to češće u bolesnika koji razviju citopenije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 34,8 mg natrija u dozi od 300 mg, 116 mg natrija u dozi od 1000 mg i 232 mg natrija u dozi od 2000 mg. Bolesnici na dijeti s kontroliranim unosom natrija ovo trebaju uzeti u obzir.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iako postoje ograničeni podaci iz službenih ispitivanja interakcija lijekova s ofatumumabom, nema poznatih klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima. Nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ofatumumaba i fludarabina, ciklofosfamida, bendamustina, klorambucila niti njegova aktivna metabolita, {4-[bis(2-kloroetil)amino]fenil}acetatne kiseline.

Ofatumumab može smanjiti djelotvornost živog atenuiranog ili inaktiviranog cjepiva. Stoga treba izbjegavati njihovu istovremenu primjenu s ofatumumabom. Ako se procijeni da je istovremena primjena neizbježna, treba razmotriti rizike i koristi cijepljenja za bolesnika tijekom primanja terapije ofatumumabom (vidjeti dio 4.4.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

S obzirom da ofatumumab može uzrokovati smanjenje broja fetalnih B-stanica, mora se koristiti učinkovita metoda kontracepcije (metode koje rezultiraju trudnoćom u manje od 1% slučajeva) tijekom terapije Arzerrom i najmanje 12 mjeseci nakon zadnje primljene doze Arzerre. Nakon tog razdoblja, liječnik treba procijeniti planiranje trudnoće s obzirom na osnovnu bolest.

Trudnoća

Ofatumumab može uzrokovati smanjenje broja fetalnih B-stanica temeljem otkrića iz ispitivanja na životinjama i svog mehanizma djelovanja (vidjeti dio 5.1).

Nema prikladnih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica koja bi dala podatke o rizicima povezanim s lijekom. Nije uočena teratogenost ili toksičnost za majku u reproduktivskom ispitivanju na životinjama kada se ofatumumab primjenjivao u gravidnih ženki majmuna (vidjeti dio 5.3). Ofatumumab se trudnicama ne smije primjenjivati osim u slučajevima kada korist za majku premašuje mogući rizik za fetus.

Potrebno je izbjegavati primjenu živih cjepiva u novorođenčadi i dojenčadi koja su bila izložena ofatumumabu *in utero* dok se broj B-stanica ne oporavi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Nije utvrđeno izlučuje li se Arzerra u majčino mlijeko u ljudi, no ljudski IgG se izlučuje u majčino mlijeko. U ljudi nije utvrđena sigurnost primjene ofatumumaba tijekom dojenja. Izlučivanje ofatumumaba u mlijeko se nije ispitivalo na životinjama. Objavljeni podaci ukazuju da unos mlijeka dojenjem u novorođenčadi i dojenčadi ne rezultira značajnom apsorpcijom ovih majčinih antitijela u cirkulaciju. Rizik za novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Dojenje treba prekinuti tijekom terapije Arzerrom i 12 mjeseci nakon terapije.

Plodnost

Ne postoje podaci o učincima ofatumumaba na plodnost u ljudi. Djelovanje na mušku i žensku plodnost nije se procjenjivalo u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Arzerra na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Iz farmakologije ofatumumaba se ne mogu predvidjeti štetni učinci na takve aktivnosti. Pri razmatranju bolesnikove sposobnosti provođenja aktivnosti koje zahtijevaju mogućnost rasuđivanja te motoričke i kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava ofatumumaba (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil ofatumumaba u bolesnika temelji se na podacima prikupljenima u 1168 bolesnika u kliničkim ispitivanjima KLL-a (vidjeti dio 5.1). To uključuje 643 bolesnika liječena ofatumumabom u monoterapiji (bolesnici s relapsnim ili refraktornim KLL-om) i 525 bolesnika liječenih ofatumumabom u kombinaciji s kemoterapijom (klorambucil ili bendamustin ili fludarabin i ciklofosamid).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih ofatumumabom u monoterapiji ili ofatumumabom u kombinaciji s kemoterapijom, navode se u nastavku i to prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne mogu se procijeniti iz raspoloživih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su svrstane prema smanjenju ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	
Infekcije i infestacije	infekcija donjih dišnih puteva (uključujući upalu pluća), infekcija gornjih dišnih puteva	sepsa (uključujući neutropenijsku sepsu i septički šok), infekcija virusom herpesa, infekcija urinarnog trakta	infekcija hepatitisom B i reaktivacija hepatitisa B, progresivna multifokalna leukoencefalopatija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, anemija	febrilna neutropenija, trombocitopenija, leukopenija	agranulocitoza, koagulopatija, aplazija crvenih krvnih stanica, limfopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost*	anafilaktičke reakcije (uključujući anafilaktički šok)*	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja*		
Poremećaji metabolizma i prehrane			sindrom lize tumora	
Srčani poremećaji		tahikardija*	bradikardija*	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija*, hipertenzija*		
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	dispneja*, kašalj*	bronhospazam*, nelagoda u prsnoj koži*, orofaringealna bol*, kongestija nosa*	plućni edem*, hipoksija*	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*, proljev*		opstrukcija tankog crijeva	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	urtikarija*, pruritus*, navale crvenila*		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bolovi u leđima*		

Opće tegobe i smetnje na mjestu primjene	pireksija*, umor*	sindrom oslobađanja citokina*, zimica (uključujući i tresavicu)*, hiperhidroza*		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcije povezane s infuzijom		
*Ti se događaji vjerojatno mogu pripisati ofatumumabu kao reakcije povezane s infuzijom, a obično se javljaju nakon početka infuzije te unutar 24 sata po njezinu završetku (vidjeti dio 4.4).				

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Od 1168 bolesnika liječenih ofatumumabom u kliničkim ispitivanjima KLL-a, najčešće primijećene nuspojave na lijek bile su reakcije povezane s infuzijom, koje su se javile u 711 bolesnika (61%) u nekom trenutku tijekom liječenja. Većina reakcija povezanih s infuzijom bila je 1. ili 2. stupnja težine. Sedam posto bolesnika imalo je reakcije povezane s infuzijom ≥ 3 . stupnja u nekom trenutku tijekom liječenja. Dva posto reakcija povezanih s infuzijom zahtijevalo je prekid liječenja. Nije bilo reakcija povezanih s infuzijom sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

Od 1168 bolesnika liječenih ofatumumabom u kliničkim ispitivanjima KLL-a, njih 682 (58%) imalo je infekciju. Infekcije su uključivale bakterijske, virusne i gljivične infekcije. 268 (23%) od 1168 bolesnika imalo je infekcije ≥ 3 . stupnja. 65 (6%) od 1168 bolesnika imalo je infekciju sa smrtnim ishodom.

Neutropenija

Od 1168 bolesnika liječenih ofatumumabom u kliničkim ispitivanjima, u njih 420 (36%) pojavila se nuspojava povezana sa smanjenim brojem neutrofila; 129 (11%) bolesnika imalo je ozbiljnu nuspojavu povezanu sa smanjenim brojem neutrofila.

U ključnom ispitivanju u bolesnika s neliječnim KLL-om (OMB110911; 217 bolesnika je primalo ofatumumab plus klorambucil, 277 bolesnika je primalo samo klorambucil), dugotrajna neutropenija (definirana kao neutropenija 3. ili 4. stupnja koja se nije povukla između 24. i 42. dana nakon primljene posljednje doze u ispitivanju) prijavljena je u 41 bolesnika (9%) (23 bolesnika [11%] liječena ofatumumabom i klorambucilom te 18 bolesnika [8%] liječenih samo klorambucilom). U devet bolesnika (4%) liječenih ofatumumabom i klorambucilom i tri bolesnika liječena samo klorambucilom primijećena je odgođena neutropenija (koja se definira kao neutropenija 3. ili 4. stupnja koja nastupa najmanje 42 dana nakon posljednje doze). U ključnom ispitivanju (OMB110913; 181 bolesnik je primao ofatumumab plus fludarabin i ciklofosfamid, 178 bolesnika je primao fludarabin i ciklofosfamid) u bolesnika s relapsnim KLL-om, dugotrajna neutropenija prijavljena je u 38 (11%) bolesnika (18 bolesnika [10%] liječenih ofatumumabom u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom u usporedbi s 20 bolesnika [11%] u skupini koja je liječena fludarabinom i ciklofosfamidom). Trinaest (7%) bolesnika liječenih ofatumumabom u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom, i 5 (3%) bolesnika liječenih fludarabinom i ciklofosfamidom imalo je odgođenu neutropeniju.

Kardiovaskularne tegobe

Učinak višekratnih doza lijeka Arzerra na QTc interval ocijenjen je u objedinjenoj analizi triju otvorenih ispitivanja u bolesnika s KLL-om (N=85). U objedinjenoj su analizi primijećena produljenja medijana/srednje vrijednosti QT/QTc intervala veća od 5 ms. Nisu primijećene značajnije promjene srednje vrijednosti QTc intervala (tj. > 20 milisekundi). Niti u jednog se bolesnika QTc interval nije produljio na > 500 ms. Nije primijećeno produljenje QTc intervala ovisno o koncentraciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema prijavljenih slučajeva predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela, ATK oznaka: L01XC10

Mehanizam djelovanja

Ofatumumab je ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG1) koje se specifično veže za određeni epitop, obuhvaćajući i male i velike izvanstanične petlje molekule CD20. Molekula CD20 je transmembranski fosfoprotein izražen na B limfocitima od pre-B do zrele B limfocitne faze i na B-staničnim tumorima. B-stanični tumori uključuju KLL (općenito povezana s nižom razinom ekspresije CD20) i non-Hodgkinove limfome (pri čemu > 90% tumora ima visoke razine ekspresije CD20). Molekula CD20 se nakon vezanja protutijela ne odvaja od stanične površine i ne ulazi u stanicu.

Vezivanje ofatumumaba na proksimalni membranski epitop CD20 molekule uzrokuje regrutaciju i aktivaciju puta komplementa na staničnoj površini što dovodi do citotoksičnosti ovisne o komplementu i rezultirajućoj lizi tumorskih stanica. Za ofatumumab je pokazano da inducira značajnu lizu stanica koje imaju visoku razinu ekspresije molekula za obranu od komplementa. Za ofatumumab je pokazano i da inducira lizu stanica i u stanica s visokom i u stanica s niskom ekspresijom CD20, kao i u stanica otpornih na rituksimab. Dodatno, vezanje ofatumumaba omogućuje regrutiranje NK- (od eng. *natural killer*) stanica što dovodi do poticanja smrti stanica putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima posredovane stanicama.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima broj perifernih B-stanica se nakon prve infuzije ofatumumaba smanjio. U svih bolesnika s KLL-om, ofatumumab izaziva brzo i opsežno smanjenje broja B-stanica, bilo kada se daje samostalno ili u kombinaciji.

Kada se ofatumumab primjenjivao samostalno u bolesnika s refraktornim KLL-om, medijan smanjenja broja B-stanica je bio 22% nakon prve infuzije i 92% nakon osme tjedne infuzije. Broj perifernih B-stanica je u većine bolesnika ostao nizak tijekom ostatka terapije, a u bolesnika koji su odgovorili na liječenje zadržao se ispod početnih vrijednosti do 15 mjeseci nakon posljednje doze.

Kada se ofatumumab primjenjivao u kombinaciji s klorambucilom u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om, medijan smanjenja broja B-stanica nakon prvog ciklusa odnosno prije šestog mjesečnog ciklusa iznosio je 94% i >99%. Šest mjeseci nakon posljednje doze medijan smanjenja broja B-stanica iznosio je >99%.

Kada se ofatumumab primjenjivao u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom u bolesnika s relapsnim KLL-om, medijan smanjenja od početne vrijednosti bio je 60% nakon prve infuzije, a potpuno smanjenje (100%) je postignuto nakon 4 ciklusa.

Imunogenost

Kod terapijskih proteina poput ofatumumaba postoji potencijal za imunogenost. Uzorci seruma prikupljeni u više od 1000 bolesnika u kliničkom programu liječenja KLL-a testirani su na protutijela na ofatumumab tijekom i nakon razdoblja liječenja koja su trajala od 8 tjedana do 2 godine. Stvaranje protutijela na ofatumumab uočeno je u manje od 0,5% bolesnika s KLL-om nakon liječenja ofatumumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prethodno neliječen KLL

U ispitivanju OMB110911 (randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama) ocijenjena je djelotvornost lijeka Arzerra u kombinaciji s klorambucilom u usporedbi s monoterapijom klorambucilom u 447 bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om za koje se smatralo da nisu podobni za liječenje utemeljeno na fludarabinu (npr. zbog starije dobi ili popratnih bolesti), a koji su imali aktivnu bolest i indikaciju za liječenje. Bolesnici su primali ili lijek Arzerra u obliku mjesečnih intravenskih infuzija (1. ciklus: 300 mg 1. dana i 1000 mg 8. dana; sljedeći ciklusi: 1000 mg 1. dana svakih 28 dana) u kombinaciji s klorambucilom (10 mg/m² peroralno od 1. do 7. dana svakih 28 dana) ili samo klorambucil (10 mg/m² peroralno od 1. do 7. dana svakih 28 dana). Bolesnici su primali liječenje tijekom najmanje 3 mjeseca, do postizanja najboljeg odgovora ili tijekom najviše 12 ciklusa. Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon: 35 do 92 godine), 27% bolesnika bilo je u dobi od ≥75 godina, 63% bolesnika bili su muškarci, a njih 89% bili su bijelci. Medijan rezultata na ljestvici za ocjenu kumulativne bolesti u starijih bolesnika (engl. *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) iznosio je 9, a 31% bolesnika imalo je CIRS-G rezultat > 10. Medijan klirensa kreatinina (CrCl), ocijenjen primjenom Cockcroft-Gaultove formule, iznosio je 70 ml/min, a u 48% bolesnika CrCl je iznosio <70 ml/min. U ispitivanje su uključeni bolesnici s funkcionalnim statusom istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) od 0 do 2, a njih 91% imalo je funkcionalni ECOG status od 0 ili 1. Približno 60% bolesnika primilo je 3-6 ciklusa lijeka Arzerra, dok je njih 32% primilo 7-12 ciklusa. Medijan broja ciklusa koje su bolesnici dovršili iznosio je 6 (ukupna doza lijeka Arzerra: 6300 mg).

Primarna mjera ishoda bio je medijan preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva utemeljenoj na smjernicama radne skupine sponzorirane od strane Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG), koje je ažurirala Međunarodna radna skupina za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) (2008.). Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo je na temelju IWCLL smjernica iz 2008. ocijenilo i stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), uključujući potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR).

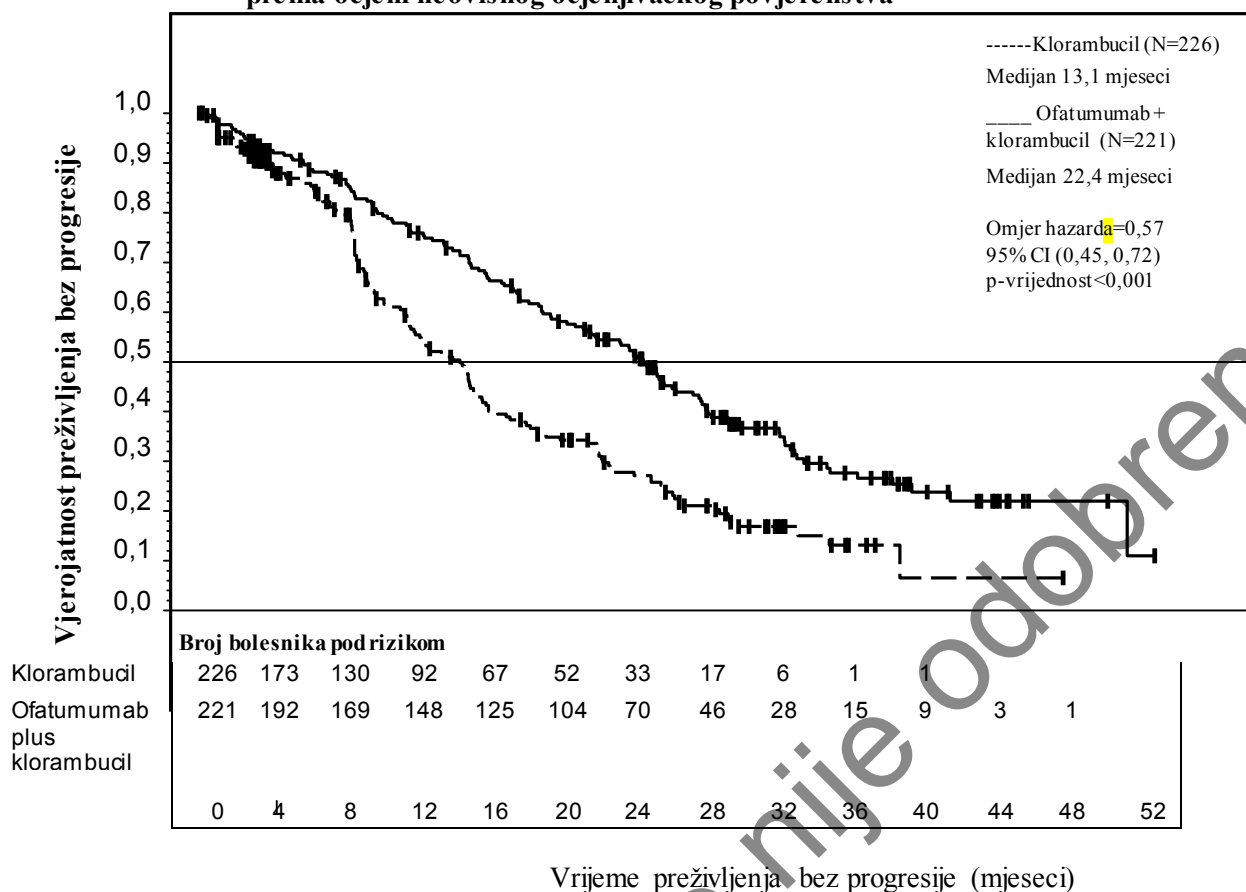
Arzerra u kombinaciji s klorambucilom dovela je do statistički značajnog poboljšanja medijana PFS-a (71%) u usporedbi s monoterapijom klorambucilom (HR: 0,57; 95% CI: 0,45; 0,72) (vidjeti Tablicu 1 i Sliku 1). Poboljšanje PFS-a nakon dodavanja lijeka Arzerra primijećeno je u svih bolesnika, uključujući i one s niskorizičnim biološkim značajkama (poput delecije 17p ili 11q, nemutiranog IGHV, β2M > 3500 µg/l i ekspresije ZAP-70).

Tablica 1 Sažetak za PFS kod primjene lijeka Arzerra u kombinaciji s klorambucilom u usporedbi s monoterapijom klorambucilom u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om

Primarna analiza PFS-a i analiza PFS-a po podskupinama prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva, mjeseci	klorambucil (N=226)	Arzerra i klorambucil (N=221)
medijan, svi bolesnici	13,1	22,4
95% CI	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
omjer hazarda	0,57 (0,45; 0,72)	
p-vrijednost	p< 0,001	
dob ≥75 godina (n=119)	12,2	23,8
popratne bolesti: 0 ili 1 (n=126)	10,9	23,0
popratne bolesti: 2 ili više (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
delecija 17p ili 11q (n=90)	7,9	13,6
mutiran IGHV (≤98%) (n=177)	12,2	30,5
nemutiran IGHV (>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
pozitivna ekspresija ZAP-70 (n=161)	9,7	17,7
umjerena ekspresija ZAP-70 (n=160)	13,6	25,3
negativna ekspresija ZAP-70 (n=100)	13,8	25,6
mutiran IGHV i negativna ekspresija ZAP-70 (n=60)	10,5	ND
mutiran IGHV i pozitivna ekspresija ZAP-70 (n=35)	7,9	27,2
nemutiran IGHV i negativna ekspresija ZAP-70 (n=27)	16,7	16,2
nemutiran IGHV i pozitivna ekspresija ZAP-70 (n=122)	11,2	16,2
Kratice: β2M = beta-2-mikroglobulin, CI = interval pouzdanosti, CIRS-G = ljestvica za ocjenu kumulativne bolesti u starijih bolesnika, KLL = kronična limfocitna leukemija, CrCl = klirens kreatinina, ECOG = istočna kooperativna onkološka skupina, IGHV (engl. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>) = varijabilna regija teškog lanca imunoglobulina, N = broj, ND = nije dosegnuto, PFS = preživljenje bez progresije bolesti, ZAP 70 (engl. <i>Zeta-Chain-associated protein kinase 70</i>) = protein kinaza 70 povezana sa zeta lancem.		

Dostupni su ograničeni podaci o heterogenoj populaciji koja nije bijele rase i o bolesnicima s funkcionalnim ECOG statusom 2.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja procijenjenog PFS-a kod prethodno neliječnog KLL-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva



Tablica 2 Sažetak sekundarnih mjera ishoda za lijek Arzerra u kombinaciji s klorambucilom u usporedbi s monoterapijom klorambucilom u bolesnika s prethodno neliječnim KLL-om

Sekundarna mjera ishoda prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	Klorambucil (N=226)	Arzerra i klorambucil (N=221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
p-vrijednost	p< 0,001	
CR (%)	1	12
CR s negativnim nalazom na MRD (% CR-a)	0	37
Medijan trajanja odgovora, svi bolesnici, mjeseci	13,2	22,1
95% CI	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
p-vrijednost	p< 0,001	
Kratice: CI = interval pouzdanosti, KLL = kronična limfocitna leukemija, CR = potpuni odgovor, MRD (engl. <i>Minimal Residue Disease</i>) = minimalna ostatna bolest, N = broj, ORR = stopa ukupnog odgovora		

U ispitivanju OMB115991 ocjenjivala se djelotvornost lijeka Arzerra u kombinaciji s bendamustinom u 44 bolesnika s prethodno neliječnim KLL-om za koje se smatralo da nisu podobni za liječenje utemeljeno na fludarabinu. Bolesnici su primali lijek Arzerra u obliku mjesečnih intravenskih infuzija (1. ciklus: 300 mg 1. dana i 1000 mg 8. dana; sljedeći ciklusi: 1000 mg 1. dana svakih 28 dana) u kombinaciji s intravenskim bendamustinom u dozi od 90 mg/m² 1. i 2. dana svakih 28 dana. Bolesnici su primali liječenje do najviše 6 ciklusa. Medijan broja ciklusa koje su bolesnici dovršili iznosio je 6 (ukupna doza lijeka Arzerra: 6300 mg).

Primarna mjera ishoda bio je ORR prema ocjeni ispitivača sukladno IWCLL smjernicama iz 2008.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je Arzerra u kombinaciji s bendamustinom djelotvorna terapija kojom se postiže ORR od 95% (95% CI: 85, 99) i CR od 43%. Više od polovice bolesnika (56%) koji su postigli CR imalo je negativan nalaz na MRD nakon završetka liječenja u sklopu ispitivanja.

Nema podataka kojima bi se usporedila Arzerra u kombinaciji s bendamustinom ili klorambucilom u odnosu na liječenje utemeljeno na rituksimabu, primjerice rituksimab s klorambucilom. Stoga nije poznata korist takve nove kombinacije u odnosu na liječenje utemeljeno na rituksimabu.

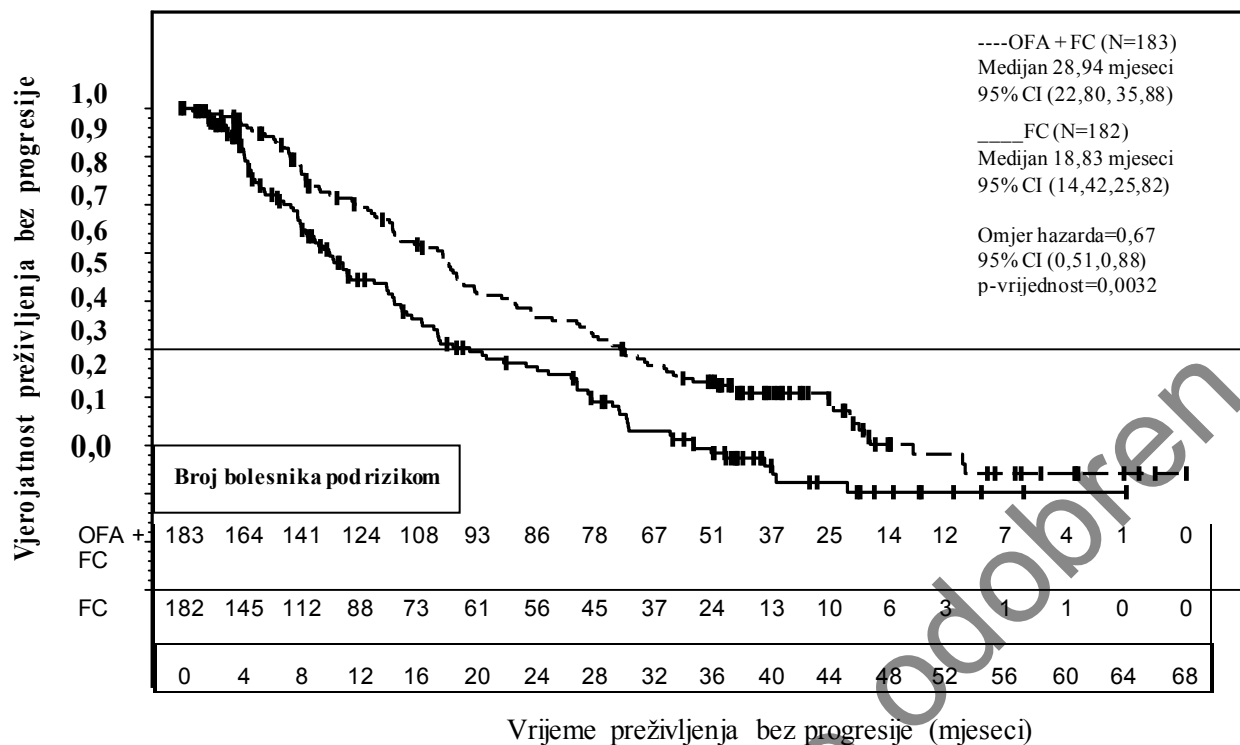
Relapsni KLL

U ispitivanju OMB110913 (randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama) ocijenjena je djelotvornost ofatumumaba u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom u usporedbi s fludarabinom i ciklofosfamidom u 365 bolesnika s relapsnim KLL-om (koji se definira kao bolesnik koji je primio namjenu jedno prethodno liječenje za KLL i prethodno je postigao potpunu ili djelomičnu remisiju/odgovor, ali je pokazao progresiju bolesti nakon razdoblja od šest ili više mjeseci). Početne karakteristike bolesti i prognostički markeri bili su ujednačeni među liječenim skupinama i reprezentativni za populaciju s relapsnim KLL-om. Medijan dobi bolesnika iznosio je 61 godinu (raspon: 32 do 90 godina, 7% bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili starijih), 60% bolesnika bili su muškarci, i 16% bolesnika bilo je Binet stupnja A, 55% je bilo Binet stupnja B i 28% je bilo Binet stupnja C. Većina bolesnika (81%) primila je 1-2 prethodne linije liječenja (od kojih je otprilike 50% primilo 1 prethodno liječenje), a 21% bolesnika je prethodno primilo rituksimab. Medijan rezultata na ljestvici za ocjenu kumulativne bolesti (engl. *cumulative illness rating score*, CIRS) iznosio je 7 (raspon: 4 do 17), 36% bolesnika imalo je CrCl <70 ml/min, 93% bolesnika imalo je ECOG status 0 ili 1. Dostupni su ograničeni podaci o heterogenoj populaciji koja nije bile rase i o bolesnicima s funkcionalnim ECOG statusom 2.

Bolesnici su primali ofatumumab u obliku intravenskih infuzija (1. ciklus: 300 mg 1. dana i 1000 mg 8. dana; sljedeći ciklusi: 1000 mg 1. dana svakih 28 dana). Otprilike 90% bolesnika primilo je 3-6 ciklusa ofatumumaba i 66% je završilo 6 ciklusa.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva utemeljenoj na ažuriranim smjernicama radne skupine sponzorirane od strane Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG) (2008.), koje je produženo u skupini koja je primala ofatumumab i fludarabin-ciklofosfamid (OFA+FC) u usporedbi sa skupinom koja je primala fludarabin-ciklofosfamid (FC) (28,9 mjeseci naspram 18,8 mjeseci; HR: 0,67; 95% CI: 0,51-0,88, p=0,0032) rezultirajući poboljšanjem medijana PFS-a od 10 mjeseci (vidjeti Sliku 2). PFS temeljen na lokalnoj procjeni (ispitivača) je bio u skladu s primarnom mjerom ishoda i rezultirao je poboljšanjem medijana PFS-a od otprilike 11 mjeseci (OFA+FC 27,2 mjeseca naspram 16,8 mjeseci za FC; HR=0,66; 95% CI: 0,51; 0,85; p=0,0009).

Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja procijenjenog PFS-a kod relapsnog KLL-a



Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo je na temelju NCI-WG smjernica iz 2008. ocijenilo i stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR). ORR je bio viši za OFA+FC nego za FC (84% naspram 68%, $p=0.0003$). Medijan vremena do sljedeće terapije je bio duži za skupinu OFA+FC nego za FC (48,1 mjesec naspram 40,1 mjesec; HR: 0,73; 95% CI: 0,51-1,05). Medijan vremena do progresije je bio duži za skupinu OFA+FC nego za FC (42,1 mjesec naspram 26,8 mjeseci; HR: 0,63; 95% CI: 0,45-0,87.)

S medijanom praćenja od otprilike 34 mjeseca, zabilježeno je 67 smrti (37%) u skupini OFA+FC i 69 smrti (38%) u skupini FC. Rezultati ukupnog preživljenja su pokazali HR=0,78 (56,4 mjeseca za skupinu OFA+FC naspram 45,8 mjeseci za skupinu FC; 95% CI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Refraktorni KLL

Arzerra se davala kao monoterapija u 223 bolesnika s refraktornim KLL-om (ispitivanje Hx-CD20-406). Medijan dobi bolesnika bio je 64 godine (raspon: 41 do 87 godina), većina su bili muškarci (73%) i bijelci (96%). Bolesnici su primili medijan od 5 ranijih terapija, uključujući rituksimab (57%). Od tih 223 bolesnika, 95 bolesnika nije reagiralo na terapiju fludarabinom i alemtuzumabom (definirano kao nemogućnost dobivanja barem djelomičnog odgovora na terapiju fludarabinom ili alemtuzumabom ili progresija bolesti unutar 6 mjeseci od zadnje doze fludarabina ili alemtuzumaba). Početni citogenetički (FISH) podaci postojali su za 209 bolesnika. 36 bolesnika imalo je normalan kariotip, dok su kromosomske aberacije otkrivene u 174 bolesnika; 47 bolesnika imalo je deleciju 17p, 73 bolesnika imalo je deleciju 11q, 23 bolesnika imalo je trisomiju 12q, a 31 bolesnik imao je deleciju 13q kao jedinu aberaciju.

ORR je iznosio 49% za bolesnike koji nisu reagirali na terapiju fludarabinom i alemtuzumabom (za sažetak podataka o djelotvornosti iz ispitivanja vidjeti Tablicu 3.) Bolesnici koji su ranije primali terapiju rituksimabom, bilo kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima, na terapiju Arzerrom odgovorili su u sličnoj stopi kao i oni koji ranije nisu primali terapiju rituksimabom.

Tablica 3 Sažetak odgovora na lijek Arzerra u bolesnika s refraktornim KLL-om

(Primarna) mjera ishoda ¹	Bolesnici koji ne reagiraju na terapiju fludarabinom i alemtuzumabom n=95
Stopa ukupnog odgovora Bolesnici s odgovorom, n (%) 95,3% CI (%)	47 (49) 39; 60
Stopa odgovora u bolesnika s ranijom terapijom rituksimabom Bolesnici s odgovorom, n (%) 95% CI (%)	25/56 (45) 31; 59
Stopa odgovora u bolesnika s kromosomskim abnormalnostima delecija 17p Bolesnici s odgovorom, n (%) 95% CI (%) delecija 11q Bolesnici s odgovorom, n (%) 95% CI (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Medijan ukupnog preživljenja Mjeseci 95% CI	13,9 9,9; 18,6
Preživljenje bez progresije Mjeseci 95% CI	4,6 3,9; 6,3
Medijan trajanja odgovora Mjeseci 95% CI	5,5 3,7; 7,2
Medijan vremena do sljedeće terapije za KLL Mjeseci 95% CI	8,5 7,2; 9,9
¹ Stopa ukupnog odgovora procijenjena je od strane neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva prema NCI-WG smjernicama za KLL iz 1996.	

Poboljšanja su pokazana i u segmentima NCI-WG kriterija odgovora. Uključivala su poboljšanja vezana uz osnovne simptome, limfadenopatiju, organomegaliju ili citopeniju (vidjeti Tablicu 4.)

Tablica 4 Sažetak kliničkih poboljšanja koja su trajala barem 2 mjeseca u bolesnika s refraktornom bolešću koji su imali abnormalnosti u početnim vrijednostima

Mjera ishoda djelotvornosti ili hematološki parametar ^a	Bolesnici s koristi/bolesnici s abnormalnim početnim vrijednostima (%)
	Bolesnici koji ne reagiraju na fludarabin i alemtuzumab
Broj limfocita	
≥50% smanjenje	49/71 (69)
Normalizacija ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Potpuni oporavak od osnovnih simptoma ^b	21/47 (45)
Limfadenopatija ^c	
≥50% poboljšanje	51/88 (58)
Potpuni oporavak	17/88 (19)
Splenomegalija	
≥50% poboljšanje	27/47 (57)
Potpuni oporavak	23/47 (49)
Hepatomegalija	
≥50% poboljšanje	14/24 (58)
Potpuni oporavak	11/24 (46)
Hemoglobin < 11 g/dl za početne vrijednosti do > 11 g/dl nakon početka	12/49 (24)
Broj trombocita $\leq 100 \times 10^9/l$ za početne vrijednosti do $> 50\%$ povećanje ili $> 100 \times 10^9/l$ nakon početka	19/50 (38)
Neutrofili $< 1 \times 10^9/l$ za početne vrijednosti do $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Isključuje posjete bolesnika od datuma prve transfuzije, terapije eritropoetinom, ili terapije čimbenicima rasta. Za bolesnike u kojih su nedostajale početne vrijednosti, kao početne vrijednosti uzeli su se podaci od posljednjeg probira/neplanirane posjete. ^b Potpuni oporavak od općih simptoma (vrućice, noćnog znojenja, umora, gubitka težine) definiran kao prisustvo bilo kojih simptoma na početku, koji su kasnije nestali. ^c Limfadenopatija mjerena kao zbroj tvorbi najvećeg promjera procijenjenih tijekom liječničkog pregleda.	

Arzerra je bila primijenjena i skupini bolesnika (n=112) s izraženijom limfadenopatijom (definiranom kao barem jedan limfni čvor > 5 cm), a koji također nisu reagirali na fludarabin. ORR je u ovoj skupini iznosio 43% (95,3% CI: 33, 53). Medijan preživljenja bez progresije bio je 5,5 mjeseci (95% CI: 4,6; 6,4), a medijan ukupnog preživljenja bio je 17,4 mjeseca (95% CI: 15,0; 24,0). Stopa odgovora u bolesnika s ranijom terapijom rituksimabom bila je 38% (95% CI: 23; 61). Među tim bolesnicima bilo je onih u kojih je došlo do mjerljivog kliničkog poboljšanja prema ranije navedenim mjerama ishoda djelotvornosti i hematološkim parametrima, kao i onih koji nisu reagirali niti na fludarabin niti na alemtuzumab.

Lijekom Arzerra je liječena i skupina bolesnika (n=16) koji nisu podnosili/bili podobni za primanje terapije fludarabinom i/ili nisu podnosili terapiju alemtuzumabom. Stopa odgovora u ovoj skupini bila je 63% (95,3% CI: 35, 85).

Otvoreno, randomizirano ispitivanje dviju skupina (OMB114242) bilo je provedeno na bolesnicima s izraženijim KLL-om refraktornim na fludarabin, u kojih su barem dvije prethodne terapije bile neuspješne (n=122), a u kojem se uspoređivala Arzerra u monoterapiji (n=79) s terapijom prema izboru liječnika (n=43). Nije bilo statistički značajne razlike u primarnom ishodu preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (5,4 naspram 3,6 mjeseci, HR=0,79, p=0,27). PFS u skupini koja je primila lijek Arzerra u monoterapiji bio je usporediv s rezultatima primjene lijeka Arzerra u monoterapiji opaženim u ispitivanju Hx-CD20-406.

Ispitivanje raspona doze (Hx-CD20-402) provedeno je na 33 bolesnika s ponovljenim ili refraktornim KLL-om. Medijan dobi bolesnika bio je 61 godina (raspon: 27 do 82 godine), većina su bili muškarci (58%) i svi su bili bijelci. Terapija lijekom Arzerra (davana kao 4 infuzije jednom tjedno) dovela je do stope objektivnog odgovora od 50% u skupini s najvišom dozom (1. doza: 500 mg; 2., 3. i 4. doza: 2000 mg) i uključivala je 12 djelomičnih remisija i jednu nodularnu djelomičnu remisiju. Za skupinu koja je primala najvišu dozu medijan vremena do progresije bio je 15,6 tjedana (95% CI: 15, 22,6) u cijeloj analiziranoj populaciji, i 23 tjedna (CI: 20; 31) u bolesnika koji su odgovorili na terapiju. Trajanje odgovora bilo je 16 tjedana (CI: 13, 19) i vrijeme do iduće terapije za KLL bilo je 52,4 tjedna (CI: 36,9 - ne može se procijeniti).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Arzerra u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sveukupno, farmakokinetika ofatumumaba bila je konzistentna u svim indikacijama, bilo da se davao u monoterapiji ili u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom ili klorambucilom. Ofatumumab je imao nelinearnu farmakokinetiku povezanu sa svojim klirensom koji se smanjuje s vremenom.

Apsorpcija

Arzerra se primjenjuje putem intravenske infuzije; stoga, apsorpcija nije primjenjiva.

Distribucija

Ofatumumab ima malen volumen distribucije, sa srednjim vrijednostima V_{ss} u rasponu od 1,7 do 8,1 l ovisno o ispitivanju, visini doze i broju infuzija.

Biotransformacija

Ofatumumab je protein za koji se očekuje metabolički put razgradnje do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina posredstvom sveprisutnih proteolitičkih enzima. Klasična ispitivanja biotransformacije nisu provedena.

Eliminacija

Ofatumumab se eliminira na dva načina: putem nepovezanim s metom poput drugih IgG molekula i, putem povezanim s metom koji se odnosi na vezanje za B-stanice. Nakon prve infuzije ofatumumabom došlo je do brzog smanjenja broja $CD20^+$ B-stanica koje se zadržalo, ostavljajući smanjen broj $CD20^+$ stanica na raspolaganju za vezanje antitijela u sljedećim infuzijama. Kao rezultat toga, vrijednosti klirensa ofatumumaba nakon kasnijih infuzija bile su niže, a vrijednosti $t_{1/2}$ znatno više od onih nakon prvotne infuzije; tijekom ponavljanih tjednih infuzija, vrijednosti AUC i C_{max} za ofatumumab su se povisile više od očekivane akumulacije procijenjene temeljem podataka o prvoj infuziji.

Glavni farmakokinetički parametri ofatumumaba u monoterapiji ili u kombinaciji sažeti su u Tablici 5.

Tablica 5 Farmakokinetički parametri ofatumumaba (geometrijska srednja vrijednost)

Populacija (liječenje)	Režim doziranja	Ciklus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _{1/2} (dani)
Refraktorni KLL (ofatumumab)	1. infuzija (300 mg)	1. ciklus	61,4			
	2000 mg: 8 tjednih infuzija nakon kojih slijede 4 mjesečne infuzije	12. doza	827	166 000	12,1	11,5
Prethodno neliječeni bolesnici (ofatumumab + klorambucil)	1. infuzija (300 mg)	1. ciklus	51,8	2620		
	mjesečne infuzije od 1000 mg	4. ciklus	285	65 100	15,4	18,5
Relapsni KLL (ofatumumab + FC)	1. infuzija (300 mg)	1. ciklus	61,4	3560		
	1000 mg 8. dana 1. ciklusa nakon kojeg slijede mjesečne infuzije od 1000 mg	4. ciklus	313	89 100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Ciklus za koji su prikazani farmakokinetički podaci u ovoj tablici.

C_{max} = najviša koncentracija ofatumumaba na kraju infuzije, AUC = izloženost ofatumumabu tijekom perioda doziranja, CL = klirens ofatumumaba nakon višestrukih doza, T_{1/2} = terminalni poluvijek
Brojevi su zaokruženi do tri značajne znamenke

Posebne populacije

Starija populacija (≥65 godina)

Farmakokinetička analiza populacije bolesnika u rasponu dobi od 21 do 87 godina iz više ispitivanja nije pokazala dob kao značajni čimbenik za farmakokinetiku ofatumumaba.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Spol

U analizi populacije iz više ispitivanja, spol je imao umjeren utjecaj (12%) na centralni volumen distribucije ofatumumaba, s višim zabilježenim vrijednostima C_{max} i AUC u žena bolesnica (48% bolesnika u toj analizi bili su muškarci, a 52% su bile žene); ti utjecaji ne smatraju se klinički značajnima i ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrega

Osnovna izračunata vrijednost klirensa kreatinina nije se pokazala značajnim čimbenikom za farmakokinetiku ofatumumaba u analizi više ispitivanja u populaciji bolesnika s izračunatim vrijednostima klirensa kreatinina u rasponu od 26 do 287 ml/min. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >30 ml/min). Postoje ograničeni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min).

Oštećenje jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetre. IgG1 molekule poput ofatumumaba se razgrađuju proteolitičkim enzimima koji su svugdje prisutni i nisu ograničeni na tkivo jetre; stoga, nije vjerojatno da bi promjene jetrenih funkcija imale ikakvog utjecaja na eliminaciju ofatumumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Intravenska i supkutana primjena u majmuna je izazvala očekivano smanjenje broja B-stanica na periferiji i u limfnom tkivu, bez sa tim povezanim toksikološkim nalazima. Kao što se i očekivalo, zabilježeno je smanjenje IgG humoralnog imunološkog odgovora na protein *keyhole limpet haemocyanin*, ali nije bilo učinaka na odgovor odgođene preosjetljivosti. U nekoliko je životinja došlo do povećanog razaranja crvenih krvnih stanica, vjerojatno kao rezultat majmunskih antitijela na lijek koja obavijaju crvene krvne stanice. Odgovarajući porast broja retikulocita u tih majmuna ukazuje na regenerativni odgovor u koštanoj srži.

Intravenska primjena doze ofatumumaba od 100 mg/kg jednom tjedno u gravidnih ženki cynomolgus majmuna, od 20. do 50. dana gestacije nije izazvala toksičnost za majku ili fetus kao ni teratogene učinke. Na kraju organogeneze (48. dana gestacije), izloženost ofatumumabu (AUC_{inf}) odgovarala je 0,46 do 3,6 puta izloženosti u ljudi nakon osme infuzije maksimalne preporučene ljudske doze (engl. MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*) od 2000 mg. Stotog dana gestacije, u fetalnoj krvi pupkovine i fetalnom tkivu slezene zabilježeno je smanjenje broja B-stanica povezano s farmakološkom aktivnošću ofatumumaba. Masa slezene se smanjila za otprilike 15% u skupini koja je primala nisku dozu i za otprilike 30% u skupini koja je primala visoku dozu, u usporedbi s kontrolnim vrijednostima. Pre- i postnatalna razvojna ispitivanja nisu provedena. Stoga nije dokazan postnatalni oporavak.

Obzirom da je ofatumumab monoklonsko antitijelo, ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti s ofatumumabom nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

arginin
natrijev acetat (E262)
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
dinatrijev edetat (E386)
kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Bočica

3 godine.

Razrijeđena infuzijska otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 48 sati pri sobnoj temperaturi (manje od 25°C).

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost osobe koja primjenjuje lijek, a ne bi trebali biti dulji od 24 h na 2°C-8°C, osim ako je priprema/razrjeđivanje provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Prozirna staklena bočica (tip I) s čepom od bromobutilne gume te aluminijskim prstenom, koja sadrži 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Arzerra je dostupna u pakiranju s 3 bočice.

Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Prozirna staklena bočica (tip I) s čepom od bromobutilne gume te aluminijskim prstenom, koja sadrži 50 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Arzerra je dostupna u pakiranju s 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrjeđivanje

Arzerra koncentrat za otopinu za infuziju ne sadrži konzervanse, prema tome, razrjeđivanje treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Razrijeđena infuzijska otopina mora se iskoristiti unutar 24 sata od pripreme. Nakon tog vremena, svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

Prije razrjeđivanja lijeka Arzerra

Prije razrjeđivanja provjerite sadrži li Arzerra koncentrat čestice i postoji li promjena u boji. Otopina ofatumumaba bi trebala biti bezbojna do blijedožuta. Ne koristite Arzerra koncentrat ako postoji promjena u boji.

Za ovu provjeru, ne tresite bočicu ofatumumaba.

Kako razrijediti otopinu za infuziju

Koristeći aseptičku tehniku, prije davanja lijeka, Arzerra koncentrat mora se razrijediti u otopini natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Doza od 300 mg: koristite 3 bočice (15 ml ukupno, 5 ml po bočici)

- Izvucite i uklonite 15 ml otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice od 1000 ml;
- Izvucite po 5 ml ofatumumaba iz svake od 3 bočice te ih ubrizgajte u vrećicu od 1000 ml;
- Ne tresite; promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem.

Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Doza od 1000 mg: koristite 1 bočicu (50 ml ukupno, 50 ml po bočici)

- Izvucite i uklonite 50 ml otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice od 1000 ml;
- Izvucite 50 ml ofatumumaba iz bočice te ih ubrizgajte u vrećicu od 1000 ml;
- Ne tresite; promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem.

Doza od 2000 mg: koristite 2 bočice (100 ml ukupno, 50 ml po bočici)

- Izvucite i uklonite 100 ml otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice od 1000 ml;
- Izvucite po 50 ml ofatumumaba iz svake od 2 bočice te ih ubrizgajte u vrećicu od 1000 ml;
- Ne tresite; promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem.

Kako primijeniti razrijeđenu otopinu

Arzerra se ne smije primjenjivati kao intravenska injekcija ili bolus. Primijenite koristeći intravensku infuzijsku pumpu.

Infuzija se mora završiti unutar 24 sata od pripreme. Nakon tog vremena treba baciti svu neiskorištenu otopinu.

Arzerra se ne smije miješati ili davati kao infuzija s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama. Kako bi to izbjegli, isperite cijev prije i poslije primjene ofatumumaba otopinom natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).

Prethodno neliječen KLL i relapsni KLL

Prvu infuziju primijenite tijekom 4,5 sati (vidjeti dio 4.2) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu:

Ako primjena prve infuzije završi bez teških nuspojava, preostale infuzije doza od 1000 mg potrebno je primijeniti tijekom 4 sata (vidjeti dio 4.2) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (za dodatne informacije vidjeti dio 4.2).

Raspored infuzija

Vrijeme nakon početka infuzije (minute)	1. infuzija	Sljedeće infuzije*
	Brzina infuzije (ml/sat)	Brzina infuzije (ml/sat)
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

*Ako primjena prethodne infuzije završi bez teških nuspojava povezanih s infuzijom. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).

Refraktorni KLL

Prvu i drugu infuziju primijenite tijekom 6,5 sati (vidjeti dio 4.2) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu:

Ako primjena druge infuzije završi bez teških nuspojava, preostale infuzije (3. do 12.) potrebno je primijeniti tijekom 4 sata (vidjeti dio 4.2) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (za dodatne informacije vidjeti dio 4.2).

Raspored infuzija

Vrijeme nakon početka infuzije (minute)	1. i 2. infuzija	3.*-12. infuzija
	Brzina infuzije (ml/sat)	Brzina infuzije (ml/sat)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Ako primjena druge infuzije završi bez teških nuspojava povezanih s infuzijom. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).

U slučaju bilo koje nuspojave, brzinu infuzije treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju

EU/1/10/625/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. veljače 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Ujedinjeno Kraljevstvo

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Sjedinjene Američke Države

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Ujedinjeno Kraljevstvo

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ofatumumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 20 mg ofatumumaba.
Jedna bočica sadrži 100 mg ofatumumaba u 5 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: arginin, natrijev acetat (E262), natrijev klorid, polisorbat 80 (E433), dinatrijev edetat (E386), kloridnu kiselinu (E507), vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/5 ml

3 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/625/001

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arzerra 100 mg sterilni koncentrat
ofatumumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ofatumumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 20 mg ofatumumaba.
Jedna bočica sadrži 1000 mg ofatumumaba u 50 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: arginin, natrijev acetat (E262), natrijev klorid, polisorbit 80 (E433), dinatrijev edetat (E386), kloridnu kiselinu (E507), vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju

1000 mg/50 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/625/003

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arzerra 1000 mg sterilni koncentrat
ofatumumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1000 mg/50 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Arzerra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju Arzerra 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju ofatumumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Arzerra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što dobijete lijek Arzerra
3. Kako se daje lijek Arzerra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arzerra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arzerra i za što se koristi

Arzerra sadrži ofatumumab koji pripada grupi lijekova koji se nazivaju monoklonska protutijela.

Arzerra se koristi u terapiji kronične limfocitne leukemije (KLL). KLL je rak krvi koji pogađa jednu vrstu bijelih krvnih stanica nazvanih limfociti. Limfociti se prebrzo dijele i žive predugo tako da ih previše cirkulira Vašom krvi. Bolest također može pogoditi i druge organe u Vašem organizmu. Antitijela u lijeku Arzerra prepoznaju tvar na površini limfocita i uzrokuju njihovu smrt.

2. Što morate znati prije nego što dobijete lijek Arzerra

Ne smije Vam se dati lijek Arzerra:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na ofatumumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)

Ako smatrate da bi se to moglo odnositi na Vas, provjerite to sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što dobijete lijek Arzerra:

- ako ste imali **problema sa srcem,**
- ako imate **bolest pluća,**

Ako smatrate da bi se bilo što od ovog moglo odnositi na Vas, provjerite to sa svojim liječnikom. Možda će Vam biti potrebni dodatni pregledi tijekom terapije lijekom Arzerra.

Vaš će liječnik možda provesti pretrage kako bi utvrdio količinu elektrolita u krvi, poput magnezija i kalija, prije i tijekom liječenja lijekom Arzerra. Liječnik će Vas možda liječiti ako se uoči bilo kakva neravnoteža elektrolita.

Cijepljenje i Arzerra

Ako ćete primiti bilo koje cjepivo, molimo da kažete svom liječniku ili osobi koja Vam daje cjepivo da se liječite lijekom Arzerra. Vaš odgovor na cjepivo bi mogao biti slabiji te možda nećete biti u potpunosti zaštićeni.

Hepatitis B

Prije početka liječenja lijekom Arzerra morate se testirati na hepatitis B (jetrenu bolest). Ako ste ikada imali hepatitis B, Arzerra može uzrokovati njegovu ponovnu aktivaciju. Liječnik će Vas možda liječiti odgovarajućim antivirusnim lijekom kako bi to spriječio.

Ako imate ili ste ikada imali hepatitis B, obavijestite liječnika o tome prije nego primite lijek Arzerra.

Reakcije na infuziju

Kada se ubrizgavaju u tijelo, lijekovi ove vrste (monoklonska protutijela) mogu uzrokovati reakcije na infuziju. Kako bi se smanjila bilo koja reakcija, dobit ćete lijekove poput antihistaminika, steroida ili lijekova protiv bolova. Također pogledajte dio 4, „Moguće nuspojave”.

Ako mislite da ste ranije imali takvu reakciju, recite to svom liječniku prije nego što primite lijek Arzerra.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod lijekova kao što je Arzerra zabilježena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), koja je ozbiljno i životno ugrožavajuće stanje koje pogađa mozak. **Obavijestite svog liječnika odmah** ukoliko imate gubitak pamćenja, poteškoće sa razmišljanjem, hodanjem ili gubitak vida. Ukoliko ste imali ove simptome i prije započinjanja liječenja lijekom Arzerra, **recite svom liječniku odmah** ako se ovi simptomi promijene.

Začepljenje crijeva

Odmah se obratite svom liječniku ukoliko imate zatvor, natečen trbuh ili bol u trbuhu. To mogu biti simptomi začepljenja crijeva, pogotovo tijekom ranijih stadija Vašeg liječenja.

Djeca i adolescenti

Nije poznato djeluje li Arzerra u djece i adolescenata. Stoga se primjena lijeka Arzerra ne preporučuje u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Arzerra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i biljne lijekove te druge lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Arzerra se obično ne preporučuje tijekom trudnoće.

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Vaš će liječnik procijeniti Vašu korist od uzimanja lijeka Arzerra u trudnoći u usporedbi s rizikom za Vaše dijete.
- Koristite pouzdane metode kontracepcije kako biste spriječili trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Arzerra te tijekom najmanje 12 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Arzerra. Obratite se svom liječniku za savjet ako planirate zatrudnjeti nakon tog razdoblja.
- Recite svom liječniku ako zatrudnite tijekom terapije lijekom Arzerra.

Nije poznato prelaze li sastojci lijeka Arzerra u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom terapije lijekom Arzerra te tijekom 12 mjeseci nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Arzerra utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Arzerra sadrži natrij

Arzerra sadrži 34,8 mg natrija u svakoj dozi od 300 mg, 116 mg natrija u svakoj dozi od 1000 mg i 232 mg natrija u svakoj dozi od 2000 mg. Ovo trebate uzeti u obzir ako morate kontrolirati unos natrija u prehrani.

3. Kako se daje lijek Arzerra

Ukoliko imate bilo kakva pitanja o primjeni lijeka Arzerra, upitajte liječnika ili medicinsku sestru koji Vam daju infuziju.

Uobičajena doza

Uobičajena doza za prvu infuziju lijeka Arzerra je 300 mg. Za ostale infuzije, ova će se doza povećati obično do 1000 mg ili 2000 mg.

Kako se primjenjuje

Arzerra se daje u venu (intravenski) kao infuzija (drip) tijekom nekoliko sati.

Ako prethodno niste primili liječenje za KLL, primit ćete najviše 13 infuzija. Nakon što primite prvu infuziju, drugu infuziju ćete primiti 7 dana kasnije. Preostale infuzije primjenjivat će se jedanput mjesečno tijekom najviše 11 mjeseci.

Ako ste prethodno primili liječenje za KLL, ali se bolest vratila, primit ćete najviše 7 infuzija. Nakon što primite prvu infuziju, drugu infuziju ćete primiti 7 dana kasnije. Preostale infuzije primjenjivat će se jedanput mjesečno tijekom najviše 6 mjeseci.

Ako ste prethodno primili liječenje za KLL, obično ćete primiti niz od 12 infuzija. Primate ćete infuziju jednom tjedno tijekom osam tjedana. Nakon toga slijedi pauza od četiri do pet tjedana. Preostale infuzije se daju jednom mjesečno tijekom četiri mjeseca.

Lijekovi koji se daju prije svake infuzije

Prije svake infuzije lijeka Arzerra, dobit ćete **premedikaciju** – lijekove koji će pomoći u smanjivanju bilo kakvih reakcija na infuziju. To može uključivati antihistaminike, steroide i lijekove protiv bolova. Pažljivo će Vas se promatrati i u slučaju da imate bilo kakve reakcije, one će se liječiti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Reakcije povezane s infuzijom

Ova vrsta lijekova (monoklonska protutijela) može izazvati reakcije povezane s infuzijom, koje ponekad mogu biti teške i uzrokovati smrt. Vjerojatnije će se pojaviti tijekom prve terapije.

Vrlo česti simptomi reakcije povezane s infuzijom (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- visoka temperatura
- kožni osip
- nedostatak zraka, kašalj
- proljev
- nedostatak energije

Česti simptomi reakcije povezane s infuzijom (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- alergijske reakcije, ponekad teške kod kojih simptomi uključuju ispuččen osip koji svrbi (koprivnjača), oticanje lica ili usta (angioedem) koje otežava disanje i uzrokuje kolaps
- teškoće s disanjem, nedostatak zraka, stezanje u prsnoj koži, kašalj
- sniženi krvni tlak (može uzrokovati ošamućenost kod ustajanja)
- navale crvenila
- prekomjerno znojenje
- tresavica ili drhtanje
- ubrzani otkucaji srca
- glavobolja

- bol u leđima
- povišeni krvni tlak
- bol ili iritacija grla
- začepljen nos.

Manje česti simptomi reakcije povezane s infuzijom (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- anafilaktička reakcija koja uključuje anafilaktički šok, kod kojeg simptomi uključuju nedostatak zraka ili otežano disanje, piskanje ili kašalj, ošamućenost, omaglicu, promjene razine svijesti, sniženi krvni tlak, s ili bez blagog općeg svrbeža, crvenila kože, oticanja usta i/ili grla, plave boje usana, jezika ili kože
- tekućina u plućima (plućni edem), koja uzrokuje nedostatak zraka
- usporeni otkucaji srca
- plava boja usana i udova (mogući simptomi smanjene opskrbe tkiva kisikom)

Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Druge moguće nuspojave

Vrlo česte nuspojave

Ove se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba:

- česte infekcije, vrućica, zimica, grlobolja ili vrijedovi u ustima zbog infekcija
- vrućica, kašalj, otežano disanje, piskanje, mogući simptomi infekcije pluća ili dišnih puteva (dišnog sustava), uključujući upalu pluća
- grlobolja, osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu, infekcije uha, nosa ili grla.

Vrlo česte nuspojave koje se mogu pokazati u krvnim pretragama:

- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija).

Česte nuspojave

Ove se mogu javiti u do 1 na 10 osoba:

- vrućica ili, u drugom slučaju, vrlo niska tjelesna temperatura, bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili ubrzano disanje, tresavica, zimica, smetenost, omaglica, smanjeno mokrenje i ubrzani puls, (mogući simptomi infekcije krvi)
- poteškoće i bol prilikom mokrenja, pretjerana potreba za mokrenjem, infekcije mokraćnih puteva
- herpes zoster, herpes simpleks (mogući simptomi infekcije virusom herpesa koji mogu biti teški).

Česte nuspojave koje se mogu pokazati u krvnim pretragama:

- smanjen broj trombocita u krvi (stanica koje pomažu zgrušavanje krvi)

Manje česte nuspojave

Ove se mogu javiti u do 1 na 100 osoba:

- zastoje u crijevima koji se može osjetiti kao bol u trbuhu.
- Ako imate stalnu bol u trbuhu, **obratite se svom liječniku što je prije moguće.**
- žuta koža i oči, mučnina, gubitak teka, tamna mokraća (mogući simptomi infekcije virusom hepatitisa B ili reaktivacije virusa hepatitisa B)
- gubitak pamćenja, poteškoće u razmišljanju, i poteškoće s hodanjem ili gubitak vida (mogući simptomi progresivne multifokalne leukoencefalopatije)
- povećanje kalija, fosfata i mokraćne (uratne) kiseline u krvi, što može uzrokovati probleme s bubrezima (sindrom lize tumora)

Simptomi ovog stanja uključuju:

- stvaranje manje mokraće nego što je to uobičajeno
- grčeve u mišićima.

Ako primijetite ove simptome, **kontaktirajte svog liječnika što je prije moguće.**

Manje česte nuspojave koje se mogu pokazati u krvnim pretragama:

- problemi sa zgrušavanjem krvi
- nemogućnost koštane srži da proizvede dovoljno crvenih ili bijelih krvnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arzerra

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđenu infuziju čuvajte između 2°C i 8°C te iskoristite unutar 24 sata. Sva infuzijska otopina koja nije iskorištena mora se baciti 24 sata nakon pripreme.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arzerra sadrži

- Djelatna tvar je ofatumumab. Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg ofatumumaba.
- Drugi sastojci su arginin, natrijev acetat (E262), natrijev klorid, polisorbit 80 (E433) dinatrijev edetat (E386), kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH), voda za injekcije (pogledajte „Arzerra sadrži natrij“ u dijelu 2).

Kako Arzerra izgleda i sadržaj pakiranja

Arzerra je bezbojni do blijedožuti koncentrat za otopinu za infuziju.

Arzerra 100 mg dostupna je u pakiranju koje sadrži 3 bočice. Jedna staklena bočica je zatvorena gumenim čepom te aluminijskim pokrovnim čepom, a sadrži 5 ml koncentrata (100 mg ofatumumaba).

Arzerra 1000 mg dostupna je u pakiranju koje sadrži 1 bočicu. Jedna staklena bočica je zatvorena gumenim čepom te aluminijskim pokrovnim čepom, a sadrži 50 ml koncentrata (1000 mg ofatumumaba).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

Glaxo Operations UK Limited (posluje kao Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Ujedinjeno Kraljevstvo
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ujedinjeno Kraljevstvo
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Lijek koji više nije odobren

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1) Prije razrjeđivanja lijeka Arzerra

Prije razrjeđivanja provjerite sadrži li Arzerra koncentrat čestice i postoji li promjena u boji. Otopina ofatumumaba bi trebala biti bezbojna do blijedožuta. Ne koristite Arzerra koncentrat ako postoji promjena u boji.

Za ovu provjeru, ne tresite bočicu ofatumumaba.

2) Kako razrijediti otopinu za infuziju

Koristeći aseptičku tehniku, Arzerra koncentrat prije davanja mora se razrijediti u otopini natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).

Doza od 300 mg – koristite tri bočice od 100 mg/5 ml (15 ml ukupno, 5 ml po bočici):

- Izvucite i uklonite 15 ml otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice od 1000 ml;
- Izvucite po 5 ml ofatumumaba iz svake od tri bočice od 100 mg te ih ubrizgajte u vrećicu od 1000 ml;
- Ne tresite; promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem.

Doza od 1000 mg – koristite jednu bočicu od 1000 mg/50 ml (50 ml ukupno, 50 ml po bočici):

- Izvucite i uklonite 50 ml otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice od 1000 ml;
- Izvucite 50 ml ofatumumaba iz bočice od 1000 mg te ih ubrizgajte u vrećicu od 1000 ml;
- Ne tresite; promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem.

Doza od 2000 mg – koristite dvije bočice od 1000 mg/50 ml (100 ml ukupno, 50 ml po bočici):

- Izvucite i uklonite 100 ml otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) iz vrećice od 1000 ml;
- Izvucite po 50 ml ofatumumaba iz svake od dvije bočice od 1000 mg te ih ubrizgajte u vrećicu od 1000 ml;
- Ne tresite; promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem.

3) Kako primijeniti razrijeđenu otopinu

Arzerra se ne smije primijeniti kao intravenska injekcija ili bolus. Primijenite koristeći intravensku infuzijsku pumpu.

Infuzija se mora završiti unutar 24 sata od pripreme. Nakon tog vremena treba baciti svu neiskorištenu otopinu.

Arzerra se ne smije miješati ili davati kao infuzija s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama. Kako biste to spriječili, isperite cijev prije i poslije primjene ofatumumaba s otopinom natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).

Prethodno neliječen KLL i relapsni KLL:

Prvu infuziju primijenite tijekom 4,5 sati (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu:

Ako primjena prve infuzije završi bez teških nuspojava, preostale infuzije doza od 1000 mg potrebno je primijeniti tijekom 4 sata (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).

Raspored infuzija

Vrijeme nakon početka infuzije (minute)	1. infuzija	Sljedeće infuzije*
	Brzina infuzije (ml/sat)	Brzina infuzije (ml/sat)
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
*Ako primjena prethodne infuzije završi bez teških nuspojava povezanih s infuzijom. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).		

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Refraktorni KLL:

Prvu i drugu infuziju primijenite tijekom 6,5 sati (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu:

Ako primjena druge infuzije završi bez teških nuspojava, preostale infuzije (3.-12.) potrebno je primijeniti tijekom 4 sata (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka) kroz periferni venski put ili trajni kateter, prema niže navedenom rasporedu. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).

Raspored infuzija

Vrijeme nakon početka infuzije (minute)	1. i 2. infuzija	3.*-12. infuzija
	Brzina infuzije (ml/sat)	Brzina infuzije (ml/sat)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Ako primjena druge infuzije završi bez teških nuspojava povezanih s infuzijom. Ako se primijeti bilo koja nuspojava povezana s infuzijom, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti kada je bolesnikovo stanje stabilno (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).		

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.