

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy milliliter koncentrátum 20 mg ofatumumabot tartalmaz.

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg ofatumumab 5 ml-ben injekciós üvegenként.

Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

1000 mg ofatumumab 50 ml-ben injekciós üvegenként.

Az ofatumumab egy humán monoklonális antitest, amelyet rekombináns rágszáló-sejtvonalon (NS0) állítottak elő.

Ismert hatású segédanyag:

Ez a gyógyszer 300 mg-os adagonként 34,8 mg nátriumot, 1000 mg-os adagonként 116 mg nátriumot és 2000 mg-os adagonként 232 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemia (CLL)

Az Arzerra klorambucillal vagy bendamusztinnal kombinációban olyan CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban nem részesültek kezelésben, és akik nem alkalmasak fludarabin-alapú terápiára.

További információkért lásd az 5.1 pontot.

Relabált CLL

Az Arzerra fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinációban felnőttkori relabált CLL kezelésére javallott.

További információkért lásd az 5.1 pontot.

Refrakter CLL

Az Arzerra olyan CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik refrakterek fludarabin- és alemtuzumab-kezelésre.

További információkért lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Arzerra-t daganaetellenes terápia alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett, olyan környezetben kell alkalmazni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll.

Monitorozás

Az ofatumumab alkalmazása közben a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, mivel infúzióval kapcsolatos reakciók, köztük citokin felszabadulási szindróma, léphetnek fel, különösen az első infúzió alatt.

Premedikáció

30 perccel – 2 órával az Arzerra infúzió előtt a betegeknek minden esetben az alábbi premedikációs gyógyszereket kell kapniuk, az alábbi adagolási sémák szerint:

Premedikációs adagolási séma az Arzerra esetében

	Korábban nem kezelt CLL vagy relabált CLL		Refrakter CLL			
Az infúziók száma	1 és 2	3-tól n-ig*	1 és 2	3-tól 8-ig	9	10-től 12-ig
Intravénás kortikoszteroid (prednizolon vagy ezzel ekvivalens kezelés)	50 mg	0-tól 50 mg-ig*	100 mg	0-tól 100 mg-ig*	100 mg	50-től 100 mg-ig**
Per os paracetamol (acetaminofen)	1000 mg					
Per os vagy intravénás antihisztamin	Difenhidramin 50 mg vagy cetirizin 10 mg (vagy ezzel ekvivalens kezelés)					
*Legfeljebb 13 infúzió korábban nem kezelt CLL-ben; legfeljebb 7 infúzió relabált CLL-ben						
** Ha a korábbi infúzió(ka)t követően a betegnél nem alakulnak ki súlyos gyógyszer mellékhatások, a kezelőorvos mérlegelése alapján a további infúziók előtt alkalmazott kortikoszteroid-kezelést csökkenteni lehet, vagy el lehet hagyni.						
*** Ha a korábbi infúzió(ka)t követően a betegnél nem alakulnak ki súlyos gyógyszer mellékhatások, a kezelőorvos mérlegelése alapján a további infúziók előtt alkalmazott kortikoszteroid kezelést csökkenteni lehet						

Adagolás

Korábban nem kezelt CLL

Korábban nem kezelt CLL-ben az ajánlott adagolás és adagolási rend az alábbi:

- 1. ciklus: 300 mg az 1. napon, amelyet 1 héttel később, a 8. napon 1000 mg követ.
- Ezt a soron következő ciklusokban (a legjobb terápiás válasz eléréséig, vagy legfeljebb 12 ciklusig) az 1. napon 1000 mg beadása követi 28 naponként.

Minden ciklus 28 napon át tart a ciklus 1. napjától számítva.

A legjobb terápiás válasz az a klinikai válasz, amely nem javul 3 további kezelési ciklus során.

Relabált CLL

- 1. ciklus: 300 mg az 1. napon, amelyet 1 héttel később, a 8. napon 1000 mg követ.
- Ezt a soron következő ciklusokban (legfeljebb 6 ciklusig) az 1. napon 1000 mg beadása követi 28 naponként.

Minden ciklus 28 napon át tart a ciklus 1. napjától számítva.

Korábban kezeletlen CLL és relabált CLL

Első infúzió

Az Arzerra infúzió kezdősebessége 12 ml/óra kell legyen. Az infúzió beadása során a beadási sebesség 30 percenként emelhető, legfeljebb 400 ml/óra sebességig (lásd 6.6 pont). Ha az infúzió beadása során bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatást figyelnek meg, lásd a „Dózismódosítás és a kezelés újraindítása infúzióval kapcsolatos mellékhatások esetén” részt.

További infúziók

Ha az előző infúzió(k) beadása során nem jelentkeztek súlyos, infúzióval kapcsolatos gyógyszer mellékhatások, a további infúziókat 25 ml/óra kezdősebességgel lehet alkalmazni, amely 30 percenként emelhető, legfeljebb 400 ml/óra sebességig (lásd 6.6 pont). Ha az infúzió beadása során bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatást figyelnek meg, lásd a „Dózismódosítás és a kezelés újraindítása infúzióval kapcsolatos mellékhatások esetén” részt.

Dózismódosítás és a kezelés újraindítása infúzióval kapcsolatos mellékhatások esetén

Enyhe, illetve közepesen súlyos, a kezeléssel összefüggő mellékhatás esetén az infúzió adását fel kell függeszteni, majd, amikor a beteg állapota stabilizálódott, a megszakítás időpontjában alkalmazott adagolási sebesség felével újraindítani. Ha az infúzió sebessége az adagolás megszakításáig nem került emelésre a kiindulási 12 ml/óra értékhez képest, az infúziót ezzel a szokásos kezdő infúziós adagolási sebességgel kell újraindítani. Az infúzió sebességét a szokásos eljárás szerint kell növelni a kezelőorvos megítélése és a beteg toleranciája alapján (az infúzió beadási sebessége legfeljebb 30 percenként növelhető).

Súlyos mellékhatás esetén az infúzió adását fel kell függeszteni, majd, amikor a beteg állapota stabilizálódott, 12 ml/óra sebességgel kell újakezdeni. Az infúzió sebességét a szokásos eljárás szerint kell növelni a kezelőorvos megítélése és a beteg toleranciája alapján (az infúzió beadási sebessége legfeljebb 30 percenként növelhető).

Az Arzerra alkalmazását végleg abba kell hagyni az olyan betegeknél, akiknél a gyógyszerre anaphylaxiás reakció alakul ki.

Refrakter CLL

Az ajánlott adagolás és adagolási rend 12 dózis, az alábbiak szerint adva:

- 300 mg az 1. napon, amit 1 hét múlva
- hetente egyszer 2000 mg adása követ, 7 dózisban (2.-8. infúzió), amit 4-5 héttel később
- 28 naponként egyszer 2000 mg adása követ, 4 dózisban (9.-12. infúzió).

Első és második infúzió

Az első és második Arzerra infúzió kezdősebessége 12 ml/óra. Az infúzió alatt a sebesség 30 percenként emelhető, legfeljebb 200 ml/óra sebességig (lásd 6.6 pont). Ha az infúzió beadása során bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatást figyelnek meg, lásd a „Dózismódosítás és a kezelés újraindítása infúzióval kapcsolatos mellékhatások esetén” részt.

További infúziók

Ha az előző infúzió(k) beadása után sem alakul ki az infúzióval kapcsolatos súlyos mellékhatás, a további infúziókat 25 ml/óra sebességgel lehet elkezdeni, majd 30 percenként növelve, legfeljebb 400 ml/óra-ra lehet emelni a sebességet (lásd 6.6 pont). Ha az infúzió beadása során bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatást figyelnek meg, lásd a „Dózismódosítás és a kezelés újraindítása infúzióval kapcsolatos mellékhatások esetén” részt.

Dózismódosítás és a kezelés újraindítása infúzióval kapcsolatos mellékhatások után

Enyhe vagy közepesen súlyos, a gyógyszerrel összefüggő mellékhatás esetén az infúziót meg kell szakítani, majd a megszakításkori sebesség felével kell újraindítani, amikor a beteg állapota stabil. Ha az infúzió sebességét nem növelték a 12 ml/óra kezdősebességről, mielőtt az infúziót mellékhatás miatt megszakították, az infúziót a szokásos 12 ml/óra kezdősebességgel kell újraindítani. Az infúzió sebessége a standard eljárás szerint fokozható, az orvos belátása szerint és a beteg toleranciájának megfelelően (az infúzió beadási sebessége legfeljebb 30 percenként duplázzható meg).

Súlyos mellékhatás esetén az infúziót meg kell szakítani, majd 12 ml/óra sebességgel kell újraindítani, amikor a beteg állapota stabil. Az infúzió sebessége a standard eljárás szerint fokozható, az orvos megítélése és a beteg toleranciájának alapján (nem túllépve a sebesség 30 percenkénti növelését).

Az Arzerra alkalmazását végleg abba kell hagyni az olyan betegeknél, akiknél a gyógyszerre anaphylaxiás reakció alakul ki.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az Arzerra biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Ezért az Arzerra alkalmazása nem ajánlott ebben a betegcsoportban.

Időskor

Nem tapasztaltak az életkorral összefüggő, jelentős különbségeket a biztonságosságban és a hatásosságban (lásd 5.1 pont). A rendelkezésre álló biztonságossági és hatásossági adatok alapján idős betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Nem végeztek formális vizsgálatokat Arzerra-val veseelégtelenségben szenvedő betegeken. Enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenség esetén (kreatinin-clearance > 30 ml/perc) az adagolás módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Nem végeztek formális vizsgálatokat Arzerra-val májelégtelenségben szenvedő betegeken. Azonban nem valószínű, hogy májelégtelenség esetén szükség lenne dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Arzerra-t intravénás infúzió formájában kell alkalmazni, és beadás előtt fel kell hígítani. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

Az ofatumumabbal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Az intravénás ofatumumab-kezelés kapcsán felléptek infúzióval kapcsolatos reakciók. Ezek a reakciók a kezelés ideiglenes leállításához vagy végleges befejezéséhez vezethetnek. A premedikáció enyhíti az infúzióval kapcsolatos reakciókat, de attól azok még előfordulhatnak, különösen az első infúzió során. Az infúzióval kapcsolatos reakciók, nem kizárva egyéb reakciók előfordulását, a következők lehetnek: anafilaktoid reakciók, bronchospasmus, kardiális események (pl. myocardialis ischaemia / infarctus, bradycardia), hidegrázás/borzongás, köhögés, citokin-felszabadulási szindróma, hasmenés, nehézlégzés, fáradtság, kipirulás, hypertensio, hypotensio, hányinger, fájdalom, pulmonalis oedema, pruritus, láz, kiütés és urticaria. Ritkán ezek a reakciók halált is okozhatnak. Még premedikáció mellett is beszámoltak ofatumumab alkalmazása után súlyos reakciókról, beleértve a citokin-felszabadulási szindrómát. Súlyos infúzióval kapcsolatos reakció esetén az Arzerra infúziót azonnal meg kell szakítani, és tüneti kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Ha anaphylaxiás reakció alakul ki, az Arzerra alkalmazását azonnal és végleg abba kell hagyni és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók leginkább az első infúziós napon fordulnak elő, majd a további infúziók során csökkenhetnek. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében csökkent légzésfunkció szerepel, nagyobb a kockázata a súlyos reakciók pulmonális szövődményeinek, és ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az Arzerra infúzió adása során.

Tumor lízis szindróma

CLL-es betegeknél az Arzerra alkalmazása mellett előfordulhat tumor lízis szindróma (TLS). A TLS rizikófaktorai a nagy tumortömeg, a keringő sejtek magas száma ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$), a hypovolaemia, a veseelégtelenség, a kezelés előtti emelkedett húgysavszint és az emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint. A TLS kezelése az elektrolitzavar megszüntetéséből, a vesefunkció monitorozásából, a folyadékegyensúly fenntartásából és szupportív kezelésből áll.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Citotoxikus farmakoterápiát, köztük ofatumumabot kapó CLL-es betegeknél beszámoltak halálos kimenetű progresszív multifokális leukoencephalopathiáról (PML). Minden olyan, Arzerra-t kapó betegnél, aki új neurológiai tünetről vagy egy fennálló panasz vagy tünet megváltozásáról számol be, gondolni kell a PML diagnózisára. PML diagnózisának gyanúja esetén az Arzerra adását be kell fejezni, és mérlegelni kell a neurológussal történő konzultációt.

Immunizáció

Az élő, legyengített vagy inaktivált vírust tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát és a primer vagy anamnesztikus válasz kiváltásának lehetőségét nem vizsgálták ofatumumab-kezelés alatt. B-sejt depléciónál esetén az oltásra adott válasz csökkenhet. A fertőzés kockázata miatt kerülni kell az élő, legyengített vírust tartalmazó oltóanyagok alkalmazását ofatumumab-kezelés alatt és után, mindaddig, amíg a B-sejtszám normalizálódik. Arzerra-kezelés alatt mérlegelni kell a beteg beoltásának kockázatát és előnyét.

Hepatitis B

A hepatitis B vírusfertőzés és a hepatitis B vírus reaktiválódása (amely egyes esetekben fulmináns hepatitishez, májelégtelenséghez és halálozáshoz vezethet) fordult elő olyan betegeknél, akiket CD20-ellenes citolitikus antitestekkel, köztük Arzerra-val kezeltek. Olyan betegeknél jelentették ezeket az eseteket, akik hepatitis felszíni antigén (HbsAg)-pozitívak, továbbá olyanoknál is, akik hepatitis B core antitest (anti-HBc)-pozitívak, de HbsAg-negatívak voltak. Reaktiválódás előfordult olyan betegeknél is, akiknél a hepatitis B fertőzés rendeződni látszott (vagyis HbsAg-negatívak, anti-HBc-pozitívak és hepatitis B felszíni antitest [anti-HBs]-pozitívak voltak).

A HBV-reaktiválódást a HBV-replikáció hirtelen fokozódásaként definiálják, amely a szérum HBV DNS-szint gyors emelkedésében vagy a HbsAg kimutatásában manifesztálódik egy olyan személynél, aki korábban HbsAg-negatív és anti-HBc-pozitív volt. A HBV-replikáció reaktiválódását gyakran követi hepatitis, pl. a transzaminázszint emelkedése, és súlyos esetekben a bilirubinszint növekedése, májelégtelenség és halál.

Az Arzerra-kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrést kell végezni a HbsAg- és az anti-HBc meghatározásával. Olyan betegeknél, akiknek korábban bizonyítottan volt hepatitis B fertőzésük (HbsAg-negatívak, anti-HBc-pozitívak), hepatitis B kezelésében jártas orvossal kell konzultálni a HBV elleni antivirális kezelés monitorozását és megkezdését illetően. Arzerra-kezelés nem kezdhető meg olyan betegeknél, akik igazoltan aktív hepatitis B fertőzésben szenvednek (HbsAg-pozitívak), mindaddig, amíg a fertőzést megfelelően nem kezelik.

Korábbi igazolt HBV-fertőzés esetén a betegeknél a kezelés során és az utolsó Arzerra infúzió beadását követő 6-12 hónapon át rendszeresen ellenőrizni kell a hepatitis vagy a HBV-reaktíválódás klinikai és laboratóriumi jeleit. HBV-reaktíválódást a kezelés befejezése után legfeljebb 12 hónapig jelentettek. A HBV antivirális kezelés abbahagyását meg kell beszélni olyan orvossal, aki jártas a hepatitis B kezelésében.

Olyan betegeknél, akiknél a HBV az Arzerra-kezelés során reaktíválódik, az Arzerra és bármilyen egyidejű kemoterápia alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az Arzerra-kezelés újrakezdésének biztonságosságáról olyan betegeknél, akiknél reaktíválódott a HBV. Az Arzerra-kezelés folytatását meg kell beszélni a hepatitis B kezelésében jártas orvossal azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktívációt sikeresen kezelték.

Cardiovascularis betegség

Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepelt, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az Arzerra-kezelést be kell fejezni, ha a betegnél súlyos vagy életet veszélyeztető szívritmuszavar alakul ki.

Az Arzerra többszöri adagjának a QTc-szakaszra gyakorolt hatását három nyílt, előredefiniált vizsgálat összesített elemzésével értékelték CLL-ben szenvedő betegeknél (N = 85). A medián/átlag QT/QTc-intervallumokban az összesített elemzésben 5 msec feletti emelkedéseket figyeltek meg. A QTc-szakasz átlagértékekben nem észleltek nagy (20 msec-nál nagyobb) változásokat. Egyetlen betegnél sem alakult ki 500 msec-nál nagyobb QTc-szakasz emelkedés. Nem észlelték a QTc-szakasz koncentrációfüggő emelkedését. Az ofatumumab-kezelés előtt és során a betegeknél ajánlott elektrolitszint (pl. kálium- és magnéziumszint) méréseket végezni. Az elektrolitszint-rendellenességeket korrigálni kell. Az ofatumumabnak a QT-szakasz (pl. szerzett vagy öröklött) megnyúlásában szenvedő betegekre gyakorolt hatása nem ismert.

Bélelzáródás

Anti-CD20 monoklonális antitest terápiában részesülő, köztük ofatumumabot kapó betegeknél beszámoltak bélelzáródásról. Azokat a betegeket, akiknek hasi fájdalmai vannak, különösen az ofatumumab-terápia korai szakaszában, ki kell vizsgálni, és a megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Laboratóriumi értékek ellenőrzése

Az ofatumumab-kezelés során cytopeniákat jelentettek, beleértve a tartós cytopeniákat és a késői kezdetűeket. Az Arzerra-kezelés során rendszeres időközönként teljes vérkép és vérlemezkeszám meghatározást kell végezni, beleértve a neutrofilszámot, és még gyakrabban azoknál a betegeknél, akiknél cytopenia alakul ki.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 300 mg-os adagonként 34,8 mg nátriumot, 1000 mg-os adagonként 116 mg nátriumot és 2000 mg-os adagonként 232 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bár az ofatumumabbal korlátozott mennyiségű, formális gyógyszer-gyógyszer interakciós adat áll rendelkezésre, nincsenek ismert klinikailag jelentős kölcsönhatásai más gyógyszerekkel. Nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai kölcsönhatást az ofatumumab és a fludarabin, a ciklofoszfamid, a bendamustin, a klorambucil, illetve aktív metabolitja, a fenilecetsav-származék között.

Az ofatumumab csökkentheti az élő, legyengített vagy inaktivált vírust tartalmazó vakcinák hatékonyságát. Ezért az ilyen készítmények ofatumumabbal történő egyidejű alkalmazása kerülendő. Ha mégis úgy ítélik meg, hogy az együttadás elkerülhetetlen, mérlegelni kell az ofatumumab-kezelés alatt végzendő oltás kockázatait és előnyeit (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes életkorú nők

Mivel az ofatumumab magzati B-sejt depléciót okozhat, hatásos fogamzásgátló módszert (olyanokat, amelyeknél a teherbe esési ráta 1%-nál alacsonyabb) kell használni az Arzerra-kezelés alatt, legalább 12 hónapig az utolsó Arzerra adag beadása után. Ezt követően a kezelőorvosnak az alapbetegség kapcsán felül kell vizsgálnia a tervezett gyermekvállalást.

Terhesség

Állatkísérletek eredményei és hatásmechanizmusa alapján az ofatumumab magzati B-sejt depléciót okozhat (lásd 5.1 pont).

A terhes nőknél történő alkalmazás tekintetében nem állnak rendelkezésre megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok. Nem figyeltek meg teratogenitást vagy anyai toxicitást vemhes majmokon végzett reprodukciós állatkísérletben (lásd 5.3 pont). Terhes nőknél az ofatumumab nem alkalmazható, kivéve, ha az anya számára várható előnyök meghaladják a magzatot érintő potenciális kockázatot.

Méhen belüli ofatumumab-expozíciónak kitett újszülötteknél és csecsemőknél kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását mindaddig, amíg a B-sejtszám rendeződik (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Arzerra kiválasztódik-e a humán anyatejbe, azonban a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe. Az ofatumumab szoptatás ideje alatt történő biztonságos alkalmazhatóságát embereknél még nem állapították meg. Az ofatumumab anyatejbe történő kiválasztódását állatkísérletekben nem vizsgálták. Közzölt adatok arra utalnak, hogy az újszülött- és csecsemőkori anyatejes táplálás során ezek az anyai ellenanyagok nem szívódnak fel jelentős mértékben a keringésbe. Az újszülöttest/csecsemőket érintő kockázat nem zárható ki. Az Arzerra-kezelés ideje alatt és azt követően 12 hónapig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az ofatumumab humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincs adat. Állatkísérletekben a hím és nőstény termékenységre gyakorolt hatást nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arzerra gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Az ofatumumab farmakológiájából nem lehet a fenti képességeket hátrányosan befolyásoló hatásokra következtetni. Annak megítélésénél azonban, hogy a beteg képes-e a döntéshozatal, motoros vagy kognitív funkciókat igénylő feladatok ellátására, figyelembe kell venni a beteg általános állapotát és az ofatumumab mellékhatás-profilját (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ofatumumab általános biztonságossági profilja 1168 CLL-ben szenvedő, klinikai vizsgálatokban részt vett beteg adatain alapul (lásd 5.1 pont). Ez 643 ofatumumab monoterápiával kezelt (relabált vagy refrakter), valamint 525 alkilezőszerrel (klorambucillal vagy bendamustinnal vagy fludarabinnal és ciklofoszfamiddal) kombinációban adott ofatumumabbal kezelt CLL-es beteget foglal magában.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A monoterápiában vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott ofatumumabbal kezelt betegeknél jelentett mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra az alábbi megállapodásnak megfelelően: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<u>MedDRA szervrendszer szerinti osztályozás</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Alsó légúti fertőzés (beleértve a tüdőgyulladást), felső légúti fertőzés	Sepszis (beleértve a neutropeniás sepszist és szepszist), herpeszvírus fertőzés, húgyúti fertőzés	Hepatitis B fertőzés és reaktiválódás, progresszív multifokális leukoencephalopathia	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia, anaemia	Láz, neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia	Agranulocytosis, coagulopathia, vörösvértest aplasia, lymphopenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység*	Anaphylaxiás reakciók (beleértve az anaphylaxiás sokkot is)*	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás*		
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek			Tumor lízis szindróma	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachycardia*	Bradycardia*	
Erbetegségek és tünetek		Hypotensio*, hypertensio*		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea*, köhögés*	Bronchospasmus*, mellkasi diszkomfort*, oropharyngeális fájdalom*, orrdugulás*	Pulmonalis oedema*, hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger*, diarrhoea		Vékonybél-elzáródás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés*	Urticaria*, pruritus*, kipirulás*		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás*		

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz*, fáradtság	Citokin felszabadulási szindróma*, hidegrázás (benne rigor)*, hyperhidrosis*		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Infúzióval kapcsolatos reakció*		
* Infúzióval összefüggő reakciók esetén ezek az események valószínűleg az ofatumumabnak tulajdoníthatók, és jellemzően az infúzió elkezdése után, és az infúzió beadásának befejezését követő 24 órán belül fordulnak elő (lásd 4.4 pont).				

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók

A CLL klinikai vizsgálatokban ofatumumabot kapó 1168 betegnek a leggyakrabban jelentett mellékhatások az infúzióval kapcsolatos reakciók voltak, amelyek 711 betegnél (61%) fordultak elő a kezelés bármely időpontjában. Az infúzióval kapcsolatos reakciók többsége 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt. A betegek hét százalékánál fordult elő ≥ 3 súlyossági fokozatú infúzióval kapcsolatos reakció a kezelés bármely időpontjában. Az infúzióval kapcsolatos reakciók két százaléka vezetett a kezelés abbahagyásához. Halálos kimenetelű infúzióval kapcsolatos reakció nem fordult elő (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

A CLL klinikai vizsgálatokban részt vevő 1168 ofatumumabot kapó beteg közül 682-nél (58%) észleltek fertőzést. Ezek bakteriális, vírusos és gombás fertőzések voltak. Az 1168 beteg közül 268-nál (23%) észleltek ≥ 3 súlyosság fokú fertőzést. Az 1168 beteg közül 65-nél (6%) alakult ki halálos kimenetelű fertőzés.

Neutropenia

A klinikai vizsgálatokban ofatumumabot kapó 1168 beteg közül 420-nál (36%) észleltek csökkent neutrofilszámmal szövődött mellékhatást 129-nél (11%) alakult ki csökkent neutrofilszámmal szövődött súlyos mellékhatás.

A kezeletlen CLL-ben végzett pivotális vizsgálatban (OMB110911: 217 betegnél ofatumumab plusz klorambucil, 227 betegnél pedig önmagában alkalmazott klorambucil kezelés) tartós neutropeniát (definíciója: 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia, amely nem múlik el a legutolsó vizsgálati kezelést követő 24-42 nap alatt) 41 betegnél (9%) jelentettek (23 patients [11%] ofatumumabbal és klorambucillal, valamint 18 [8%] csak klorambucillal kezelt betegnél). Kilenc (4%) ofatumumabbal és klorambucillal, illetve három csak klorambucillal kezelt betegnél fordult elő késői kezdetű neutropenia (definíciója: 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia, amely legalább 42 nappal az utolsó kezelést követően alakul ki). A pivotális vizsgálatban (OMB110913: 181 betegnél ofatumumab plusz fludarabin és ciklofoszfamid, 178 betegnél pedig fludarabin és ciklofoszfamid kezelés) relabált CLL-es betegek körében tartós neutropeniát jelentettek 38 (11%) esetben (18 [10%] fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott ofatumumabbal kezelt betegnél, szemben a fludarabin és ciklofoszfamid karon kezelt 20 [11%] beteggel). Késői kezdetű neutropenia 13 (7%) fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott ofatumumabbal kezelt betegnél és 5 (3%) fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kezelt betegnél alakult ki.

Cardiovascularis mellékhatások

Az Arzerra többszöri adagjának a QTc-szakaszra gyakorolt hatását három nyílt elrendezésű vizsgálat összesített elemzésével értékelték CLL-ben szenvedő betegnek (N = 85). A medián/átlag QT/QTc-intervallumokban az összesített elemzésben 5 msec feletti emelkedéseket figyeltek meg. A QTc-szakasz átlagértékekben nem észleltek nagy (20 msec-nál nagyobb) változásokat. Egyetlen betegnél sem alakult ki 500 msec-nál nagyobb QTc-szakasz emelkedés. Nem észleltek a QTc-szakasz koncentrációfüggő emelkedését.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolási esetet nem jelentettek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L01XC10

Hatásmechanizmus

Az ofatumumab egy humán monoklonális antitest (IgG1), mely specifikusan kötődik egy meghatározott epitophoz, mely a CD20 molekula kis és nagy extracelluláris loop-jain egyaránt megtalálható. A CD20 molekula egy transzmembrán foszfoprotein, mely a pre-B – érett B lymphocytá stádiumban lévő B lymphocytákon és B-sejtes tumorok sejtfelszínén expresszálódik. A B-sejtes tumorok közé tartoznak a CLL (általában alacsonyabb CD20-expresszióval) és a non-Hodgkin lymphomák (melyeknél a tumorok több, mint 90%-ában magas szinten expresszálódik a CD20). A CD20 molekula nem válik le a sejtfelszínről, és az antitest kötődése után nem kerül a sejtek belsejébe.

Az ofatumumab kötődése a CD20 molekula membrán-proximális epitopjához egy komplement kaskádöt indít el a sejtfelszínen, ami komplement-függő citotoxicitáshoz, és ennek következtében a tumorsejt liziséhez vezet. Kimutatták, hogy a komplement védőmolekulák magas expressziója révén az ofatumumab értékelhető sejtízist indukál. Kimutatták azt is, hogy az ofatumumab mind a magas, mind az alacsony CD20-expressziót mutató sejtekben, és a rituximab-rezisztens sejtekben is sejtízist indukál. Emellett az ofatumumab kötődése aktiválja a természetes ölüsejteket is, lehetővé téve a sejthalál antitest-függő celluláris citotoxicitás révén történő indukálását.

Farmakodinámiás hatások

Rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedő betegeknél a perifériás B-sejtek száma az első ofatumumab infúzió beadása után csökkent. Az ofatumumab minden CLL-ben szenvedő betegnél gyors és rendkívül jelentős B-sejt depléciót okoz mind önmagában, mind kombinációban alkalmazva.

Amikor az ofatumumabot önmagában alkalmazták refrakter CLL-ben szenvedő betegeknél, a B-sejtszám átlagos csökkenése 22% volt az első infúzió, és 92% a nyolcadik heti infúzió esetében. A perifériás B-sejtszám a legtöbb beteg esetében alacsony maradt a terápia további részében, és legalább 15 hónapig a kiindulási érték alatt maradt az utolsó adag beadását követően a terápiás választ adó betegeknél.

Amikor az ofatumumabot klorambucillal kombinációban alkalmazták korábban kezelésben nem részesült CLL-ben szenvedő betegeknél, az ofatumumab klorambucillal való kombinációja esetén az első ciklust követő B-sejtszám csökkenés medián értéke 94%, illetve több mint 99% volt. Az utolsó adag beadása után 6 hónappal az ofatumumab klorambucillal való kombinációja esetén a B-sejtszám csökkenés medián értéke 99%-nál nagyobb volt.

Amikor az ofatumumabot fludarabinnal és ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazták relabált CLL-ben szenvedő betegeknél, a kiindulási értéktől számított átlagos csökkenés 60% volt az első infúziót követően, és teljes depléciót (100%) értek el a 4 ciklus után.

Immunogenitás

A terápiás proteinek, így az ofatumumab esetében is, van esély az immunogenitásra. A CLL klinikai vizsgálati programban részt vevő több, mint 1000 betegből származó szérummintát vizsgáltak meg, hogy ofatumumab-ellenes antitestek kimutathatók-e a 8 héttől 2 évig terjedő kezelési időszakok során és után. Ofatumumab-ellenes antitestképződést a CLL-ben szenvedő betegek kevesebb, mint 0,5%-ánál figyeltek meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban nem kezelt CLL:

Az OMB110911 (randomizált, nyílt elrendezésű, párhuzamos vizsgálati karos, multicentrumos) vizsgálat a klorambucillal kombinációban adott Arzerra hatásosságát hasonlította össze az önmagában alkalmazott klorambucillal 447, korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő betegnél, akiket nem tekintettek alkalmasnak fludarabin-alapú kezelésre (pl. az előrehaladott életkor vagy komorbiditások miatt), és akiknél aktív betegség és kezelési javallat állt fenn. A betegek vagy havi intravénás infúziókban adott Arzerra-t kaptak (1. ciklus: 300 mg az 1. napon, majd 1000 mg a 8. napon; további ciklusok: 1000 mg az 1. napon, 28 naponta) klorambucillal kombinálva (10 mg/m² *per os* az 1.-7. napon, 28 naponta), vagy csak klorambucilt (10 mg/m² *per os* az 1.-7. napon, 28 naponta). A betegek legalább 3 hónapon át kapták a kezelést a legjobb terápiás válasz kialakulásáig vagy legfeljebb 12 cikluson át. Az életkor medián értéke 69 év volt (életkortartomány: 35-92 év). A betegek 27%-a volt 75 éves vagy idősebb, 63%-a férfi és 89%-a fehérbőrű. Az idős korra vonatkozó medián kumulatív betegségszövőrtályozó pontszám (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics – CIRS-G) 9 volt, és a betegek 31%-ánál alakult ki 10-nél nagyobb CIRS-G pontszám. A kreatinin-clearance (CrCl) medián értéke a Cockcroft-Gault képlettel számolva 70 ml/perc volt, és a betegek 48%-ának volt 70 ml/perc alatti CrCl értéke. A vizsgálatba 0-2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance státuszú betegeket vontak be, és 91% esetében az ECOG performance státusz 0 vagy 1 volt. A betegek kb. 60%-a kapott 3-6 ciklusnyi, míg 32%-a 7-12 ciklusnyi Arzerra-kezelést. A befejezett ciklusok számának medián értéke 6 volt (6300 mg Arzerra összdózis).

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (progression free survival - PFS) medián értéke volt, amelyet vak elrendezésben egy független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee – IRC) értékelt a Nemzeti Rákkutató Intézet által szponzorált Munkacsoport (National Cancer Institute-sponsored Working Group – NCI-WG) Krónikus Lymphocytás Leukemia Nemzetközi Munkacsoport (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia - IWCLL) által frissített irányelvek (2008) alapján. A teljes válaszarányt („overall response rate”, ORR), amely a komplett remissziót is tartalmazza (CR) szintén az IRC értékelt egy 2008 IWCLL irányelv alapján.

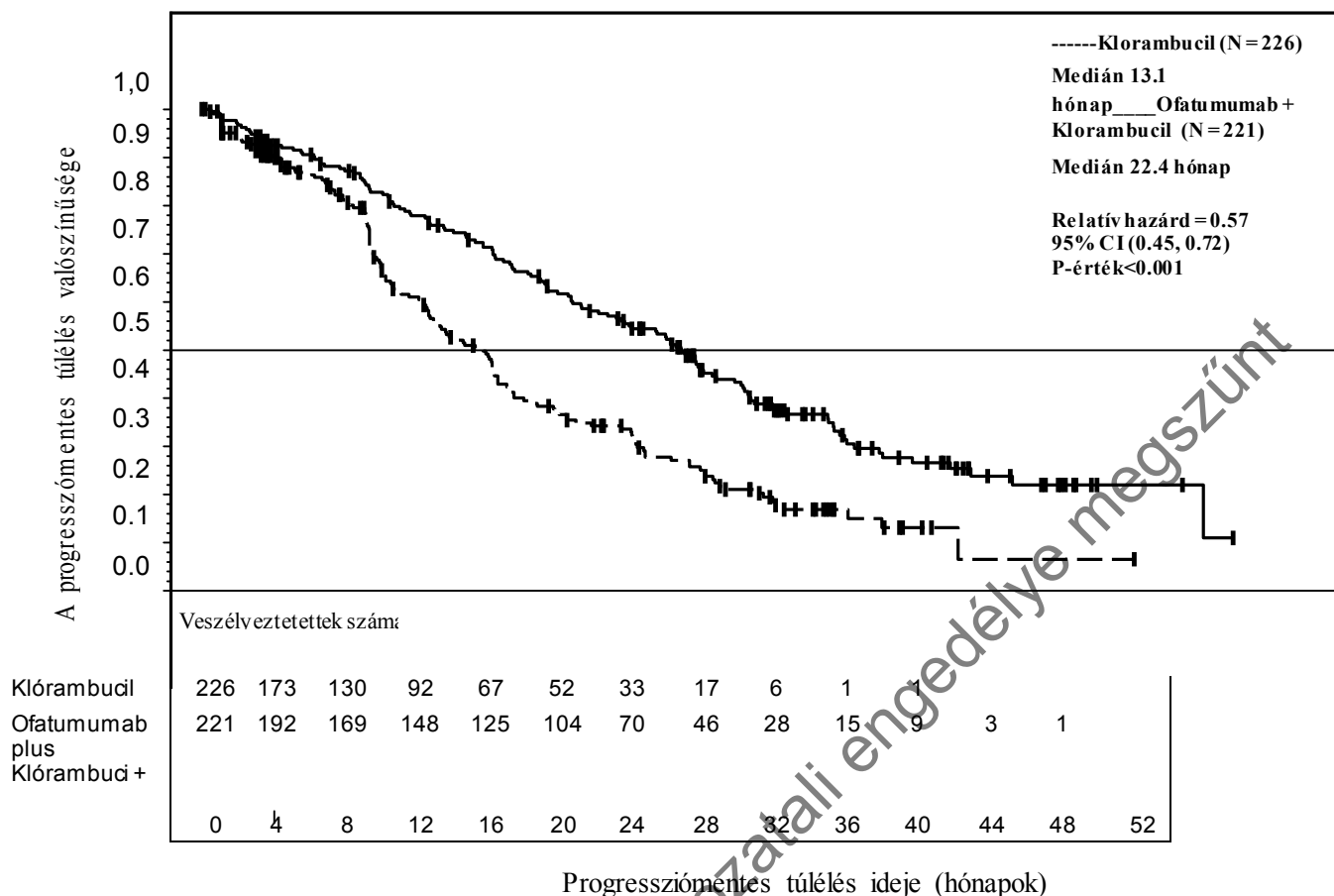
A klorambucillal kombinációban alkalmazott Arzerra statisztikailag szignifikáns, 71%-os javulást eredményezett a PFS mediánértékében az önmagában adott klorambucillhoz képest (HR 0,57; 95% CI: 0,45, 0,72) (lásd 1. táblázat és 1. ábra). Az Arzerra kezeléshez történő hozzáadásának PSF-re gyakorolt előnyös hatását figyelték meg az összes betegnél, beleértve a rossz kockázatú biológiai jellemzőkkel rendelkezőket is (pl. 17p, illetve 11q deléció, nem mutálódott IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu g/l$, és ZAP-70 expresszió).

1. táblázat: Összefoglaló az Arzerra és klorambucil kombinációjának PFS-re gyakorolt hatásáról a klorambucillal összehasonlítva, korábban nem kezelt CLL-ben

IRC által értékelt primer és alsóport PFS-elemzések, hónapok	Klorambucil (N = 226)	Arzerra és klorambucil (N = 221)
Medián, összes beteg	13,1	22,4
95% CI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Relatív hazard	0,57 (0,45, 0,72)	
P-érték	p<0,001	
≥ 75 éves életkor (n = 119)	12,2	23,8
0 vagy 1 komorbiditás (n = 126)	10,9	23,0
2 vagy több komorbiditás (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/perc (n = 214)	10,9	23,1
CrCl ≥ 70 ml/perc (n = 227)	14,5	22,1
17p or 11q deléció (n = 90)	7,9	13,6
Mutálódott IGHV (≤ 98%) (n = 177)	12,2	30,5
Nem mutálódott 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
ZAP-70 pozitív (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermedier (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 negatív (n = 100)	13,8	25,6
Mutálódott IGHV és ZAP-70 negatív (n = 60)	10,5	NR
Mutálódott IGHV és ZAP-70 pozitív (n = 35)	7,9	27,2
Nem mutálódott IGHV és ZAP-70 negatív (n = 27)	16,7	16,2
Nem mutálódott IGHV és ZAP-70 pozitív (n = 122)	11,2	16,2
Rövidítések: β2M = Béta-2 mikroglobulin, CI = konfidencia intervallum; CIRS-G = az idős korra vonatkozó kumulatív betegségsztyázó pontszám, CLL = krónikus lymphocytás leukemia, CrCl = kreatinin-clearance, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV = Immunoglobulin nehéz lánc variábilis régió, IRC = Független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee), N = létszám, NR = nem került elérésre, PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival), ZAP-70 = Zéta-lánc asszociált protein kináz 70.		

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a heterogén, nem fehérbőrű populációban és a PS = 2 ECOG performance státuszú betegek körében.

1. ábra: Az IRC által értékelt PFS Kaplan-Meier-féle becslései korábban kezetlen CLL-ben



2. táblázat: Összefoglaló az Arzerra és klorambucil kombinációjának másodlagos végpontokra gyakorolt hatásáról a klorambucillal összehasználva, korábban nem kezelt CLL-ben

IRC által értékelt másodlagos kimenetel	Klorambucil (N = 226)	Arzerra és klorambucil (N = 221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
P-érték	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR negatív MRD-vel (CR %)	0	37
A válasz időtartamának medián értéke, minden beteg, hónapok	13,2	22,1
95% CI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
P-érték	p<0,001	

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum, CLL = Krónikus lymphocytás leukémia, CR = Teljes remisszió IRC = Független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee), MRD = Minimális reziduális betegség (minimum residual disease), N = esetszám, ORR = Teljes válaszadási arány (overall response rate)

Az OMB115991 vizsgálat 44 olyan, korábban nem kezelt CLL-es beteg esetében értékelte a bendamustinnal kombinációban adott Arzerra hatásosságát, akiket nem tekintettek alkalmasnak fludarabin-alapú kezelésre. A betegek az Arzerra-t havi intravénás infúziók formájában kapták (1. ciklus: 300 mg az 1. napon és 1000 mg a 8. napon; további ciklusok: 1000 mg az 1. napon, 28 naponta) intravénás bendamustinnal kombinálva (90 mg/m² az 1. és a 2. napon, 28 naponta). A betegek legfeljebb 6 cikluson keresztül részesültek kezelésben. A befejezett ciklusok számának medián értéke 6 volt (6300 mg Arzerra összdózis).

Az elsődleges végpont a vizsgálatot végző orvosok által a 2008-as IWCLL irányelvek szerint értékelt teljes válaszadási arány (ORR) volt.

E vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy az Arzerra bendamusztinnal kombinációban hatásos kezelés, amely 95%-ban biztosít teljes válaszadási arányt (ORR-t) (95% CI: 85, 99), míg 43%-ban teljes remissziót (CR-t). A teljes remissziót mutató betegek több mint fele (56%) MRD-negatív volt a vizsgálati kezelés befejezését követően.

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek a bendamusztinnal vagy klorambucilla kombinációban adott Arzerra-t és a rituximab alapú terápiát (mint pl. rituximab klorambucilla kombinációban) hasonlítják össze. Ezért nem ismert egy ilyen új kombináció előnye a rituximab alapú terápiához képest.

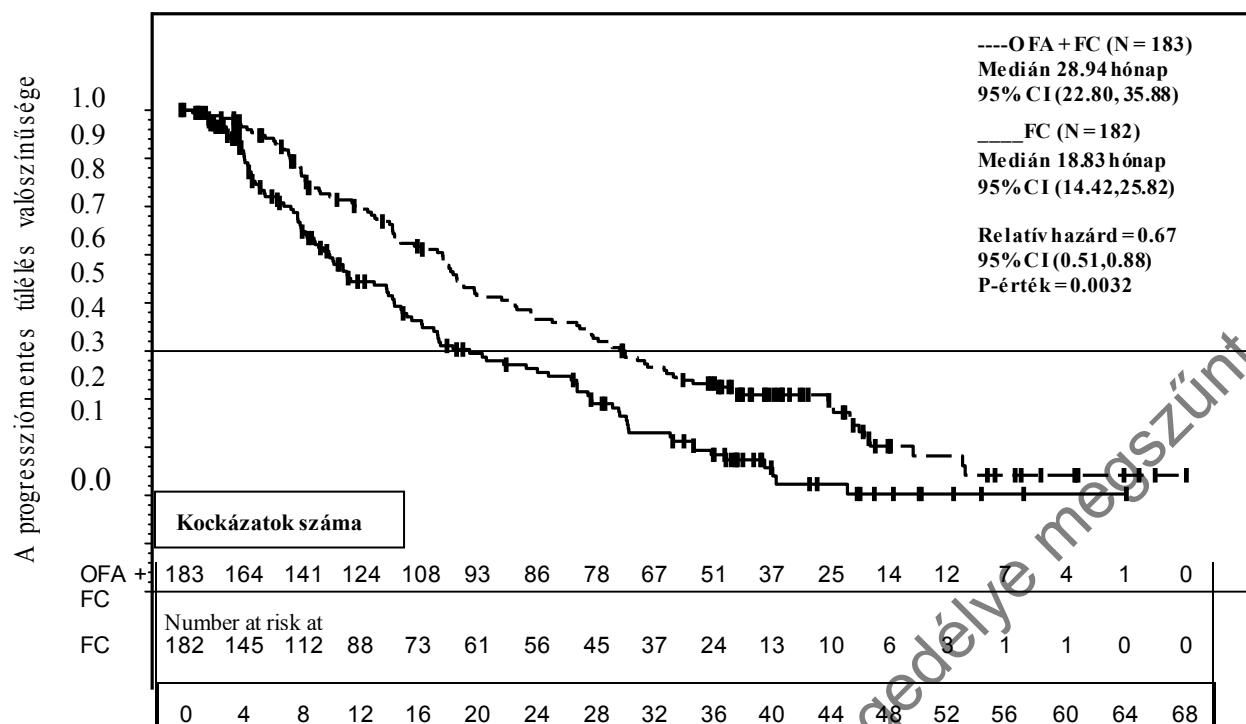
Relabált CLL

Az OBM110913 (randomizált, nyílt elrendezésű, párhuzamos karú, multicentrikus) vizsgálat a fludarabinnal és ciklofoszfammal kombinációban alkalmazott ofatumumab hatásosságát értékelte fludarabinnal és ciklofoszfammal összehasonlításban 365 relabált CLL-ben szenvedő betegnél (definíció: legalább egy korábbi CLL kezelésben részesült és teljes vagy részleges remissziót/választ mutató beteg, akinél azonban hat vagy több hónap múlva a betegség progresszióját mutató bizonyítékot észleltek). A betegség kiindulási jellemzői és prognosztikai markerei kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között, és jellemzőek a relabált CLL populációra. A betegek medián életkora 61 év volt (tartomány: 32-90 év, 7%-uk volt 75 éves vagy idősebb), 60% volt férfi, és 16% volt Binet A, 55%-uk Binet B és 28%-uk Binet C stádiumban. A betegek többsége (81%-a) 1-2 korábbi vonalbeli kezelésben részesült (közülük kb. 50% kapott 1 kezelést) és 21%-uk előzetesen rituximabot kapott. A CIRS pontszám medián értéke 7 volt (tartomány: 4–17). A betegek 36%-a esetében a CrCL <70 ml/perc, 93%-uknál az ECOG 0 vagy 1 volt. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre heterogén, nem fehérbőrű populációban és ECOG 2 státuszú betegeknél.

A betegek az ofatumumabot intravénás injekcióban kapták (1. ciklus: 300 mg az 1. napon, majd 1000 mg a 8. napon; további ciklusok: 1000 mg minden 28 nap 1. napján). A betegek kb. 90%-a kapott 3-6 ciklusnyi ofatumumabot, míg 66%-uk 6 ciklusnyi kezelésben részesült.

Elsődleges végpontként a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) szerepelt, amelyet vak elrendezésben egy független értékelő bizottság (Independent Review Committee, IRC) értékelt a Nemzeti Rákkutató Intézet által szponzorált Munkacsoport (National Cancer Institute-sponsored Working Group, NCI-WG) aktualizált (2008) irányelve alapján. A progressziómentes túlélés az ofatumumab plusz fludarabin-ciklofoszfamid (OFA+FC) karon hosszabb volt, mint a fludarabin-ciklofoszfamid = FC karon (28,9 hónap versus 18,8 hónap; HR: 0,67; 95% CI: 0,51-0,88, $p = 0,0032$), amely 10 hónapos medián PFS javulást eredményezett (lásd 2. ábra). A helyi (vizsgálók által végzett) PFS értékelés összhangban volt az elsődleges végponttal, és egy kb. 11 hónapos javulást eredményezett a PFS medián értékében (27,2 hónap az OFA+FC, míg 16,8 hónap az FC karon; HR = 0,66 (95% CI: 0,51, 0,85, $p = 0,0009$)).

2. ábra: A relabált CLL-ben megfigyelt PFS Kaplan-Meier-féle becslései



Progressziómentes túlélés ideje (hónapok)

Az IRC a teljes válaszadási arányt (ORR) is értékelte a 2008-as NCI-WG irányelv alapján. Az ORR az OFA+FC karban magasabb volt, mint az FC karban (84% versus 68%, $p = 0,0003$). A következő kezelésig terjedő medián időtartam hosszabb volt az OFA+FC karban, mint az FC karban (48,1 hónap versus 40,1 hónap; HR: 0,73; 95% CI: 0,51-1,05). A progresszióig eltelt medián időtartam az OFA+FC karban hosszabb volt, mint az FC karban (42,1 hónap versus 26,8 hónap; HR: 0,63; 95% CI: 0,45-0,87).

A medián követési időtartam kb. 34 hónapos volt, 67 halálesetet (37%) jelentettek az OFA+FC karon, és 39 halálesetet (38%) az FC karon. A teljes túlélés HR értéke 0,78 volt (56,4 hónap versus 45,8 hónap az OFA+FC karban versus FC kar; CI: 0,56-1,09; $p = 0,1410$).

Refrakter CLL

Kettőszázhuszonhárom, refrakter CLL-ben szenvedő betegnek adtak Arzerra-t monoterápiában (Hx-CD20-406 vizsgálat). A betegek átlag életkora 64 év (41-87 év között) volt, a többségük férfi (73%) és fehér (96%) volt. A betegek 5 korábbi kezelést kaptak (medián érték), beleértve a rituximabot is (57%). A 223 betegből 95 volt refrakter a fludarabin- és az alemtuzumab-kezeléssel szemben (a definíció szerint nem sikerült legalább részleges választ sem elérni a fludarabin- vagy az alemtuzumab-terápiára, vagy a betegség progrediált az utolsó fludarabin vagy alemtuzumab adag alkalmazása után 6 hónapon belül). Kiindulási citogenetikai adatok (FISH) 209 beteg esetében álltak rendelkezésre. Harminchat beteg normális kariotípusú volt, míg kromoszóma-aberrációkat 174 betegnél mutattak ki, 47 betegnél 17p deléciót, 73 betegnél 11q deléciót, 23 betegnél 12q trisómiát és 31 betegnél 13q deléciót észleltek egyedüli aberrációként.

A teljes válaszadási arány (ORR) 49% volt a fludarabin- és alemtuzumab-refrakter betegek körében (a vizsgálat hatásossági adatainak összefoglalását lásd az 3. táblázatban). A rituximabot korábban monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinációban kapó betegek hasonló arányban reagáltak az Arzerra-kezelésre, mint azok, akik korábban nem kaptak rituximabot.

3. táblázat. Refrakter CLL-es betegek Arzerra-ra adott válaszána összeoglalása

(Elsődleges) végpont ¹	Fludarabin- és alemtuzumab-refrakter betegek n = 95
Teljes válaszadási arány Válaszadók, n (%) 95,3%-os CI (%)	47 (49) 39, 60
Válaszadási arány korábban rituximabbal kezelt betegeknél Válaszadók, n (%) 95%-os CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Válaszadási arány kromoszóma rendellenességgel rendelkező betegeknél 17p delécio Válaszadók, n (%) 95%-os CI (%) 11q delécio Válaszadók, n (%) 95%-os CI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Medián teljes túlélés Hónap 95%-os CI	13,9 9,9, 18,6
Progresszió-mentes túlélés Hónap 95%-os CI	4,6 3,9, 6,3
A válasz átlagos időtartama Hónap 95%-os CI	5,5 3,7, 7,2
A következő CLL kezelésig eltelt medián időtartam Hónap 95%-os CI	8,5 7,2, 9,9
¹ A teljes válaszadási arányt egy Független Válaszértékelő Bizottság értékelte az 1996-os NCI-WG CLL-re vonatkozó ajánlásai alapján.	

Az NCI-WG válaszkritériumok egyes komponenseiben is kimutattak javulást. Ilyenek voltak a szisztémás tünetekkel, a lymphadenopathiával, az organomegaliával vagy a cytopeniákkal kapcsolatos javulások (lásd 4. táblázat).

4. táblázat. Kiinduláskor rendellenességeket mutató refrakter betegek legalább 2 hónapig tartó klinikai javulásának összefoglalása

Hatékonysági végpont vagy hematológiai paraméter ^a	Javulást mutató betegek/kiinduláskor rendellenességet mutató betegek (%)
	Fludarabin- és alemtuzumab-refrakter betegek
Lymphocytaszám	
≥ 50% csökkenés	49/71 (69)
Normalizáció ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
A szisztémás tünetek teljes megszűnése ^b	21/47 (45)
Lymphadenopathia ^c	
≥ 50% javulás	51/88 (58)
Teljes megszűnés	17/88 (19)
Splenomegalia	
≥ 50% javulás	27/47 (57)
Teljes megszűnés	23/47 (49)
Hepatomegalia	
≥ 50% javulás	14/24 (58)
Teljes megszűnés	11/24 (46)
Haemoglobin < 11 g/dl a vizsgálat megkezdésekor $\rightarrow$ 11 g/dl utána	12/49 (24)
Vérlemezkeszám $\leq 100 \times 10^9/l$ a vizsgálat megkezdésekor $\rightarrow$ 50% növekedés vagy $> 100 \times 10^9/l$ utána	19/50 (38)
Neutrophyl granulocytaszám $< 1 \times 10^9/l$ a vizsgálat megkezdésekor $\rightarrow$ $1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Nem tartalmazza az első transzfúziót, az eritropoetin-kezelést vagy a növekedési faktorokkal történő kezelést követő kontrollvizsgálatokat a betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknek nem voltak kiinduláskori adatai, az utolsó szűrési/nem betervezett adatokat vették figyelembe kiindulási adatként.	
^b A szisztémás tünetek (láz, éjszakai izzadás, fáradtság, testsúlycsökkenés) teljes megszűnése, a definíció szerint bármilyen tünet meglete a kiinduláskor, amit tünetmentesség követ.	
^c A lymphadenopathia meghatározása a fizikális vizsgálattal értékelt nyirokcsomók legnagyobb átmérőinek (SPD) összege szerint történt.	

Arzerra-t kapott extrém lymphadenopathiával (a definíció szerint legalább egy nyirokcsomó nagyobb 5 cm-nél) rendelkező betegek egy csoportja is (n = 112), akik fludarabinnal szemben is refrakterek voltak. A teljes válaszadási arány (ORR) ebben a csoportban 43% volt (95,3%-os CI: 33, 53). A medián progressziómentes túlélés 5,5 hónap (95%-os CI: 4,6, 6,4), és a medián teljes túlélés 17,4 hónap volt (95%-os CI: 15,0, 24,0). A korábban rituximab-kezelést kapó betegeknél a válaszadási arány 38% volt (95%-os CI: 23, 61). Ezeknél a betegeknél a fludarabinra és alemtuzumabra egyaránt refrakter betegekhez viszonyítva hasonló klinikai javulást is tapasztaltak, a fentebb részletezett hatásossági végpontok és hematológiai paraméterek tekintetében.

Továbbá, Arzerra-val kezelték azoknak a betegeknél egy csoportját (n = 16), akik nem tolerálták/nem voltak alkalmasak a fludarabin-kezelésre és/vagy nem tolerálták az alemtuzumab-kezelést. A teljes válaszadási arány ebben a csoportban 63% volt (95,3%-os CI: 35, 85).

Egy nyílt elrendezésű, két karos, randomizált vizsgálatot (OMB114242) végeztek olyan, fludarabinra refrakter, nagy tumortömegű CLL betegek bevonásával, akiknél legalább 2 megelőző kezelés sikertelen volt (n = 122), összehasonlítva az Arzerra monoterápiát (n = 79) az orvosok által választott terápiával (physicians' choice, PC) (n = 43). A független vizsgálóbizottság által értékelt progressziómentes túlélés elsődleges végpontban nem észleltek statisztikailag szignifikáns különbséget (5,4 vs. 3,6 hónap, relatív hazard = 0,79, p = 0,27). A progressziómentes túlélés az Arzerra monoterápia vizsgálati karon hasonló volt az Arzerra monoterápiával a HX-CD20-406 vizsgálatban megfigyelt eredményekhez.

Dóziskereső vizsgálatot (Hx-CD20-402) végeztek 33 relapszusos vagy refrakter CLL-es betegen. A betegek átlagéletkora 61 év (27-82 év között) volt, többségük férfi (58%) és mindegyik fehér volt. Az Arzerra-kezelés (4 infúzió, hetente egyszer beadva) 50%-os objektív válaszadási arányt eredményezett a legmagasabb dózist kapó csoportban (1. adag 500 mg; 2., 3. és 4. adag: 2000 mg), ezen belül volt 12 részleges remisszió és egy noduláris részleges remisszió is. A legmagasabb dózist kapó csoportban a progresszióig eltelt medián idő 15,6 hét volt (95%-os CI: 15, 22,6) a teljes elemzett populációban, és 23 hét volt (CI: 20, 31) a kezelésre reagálónál. A válaszadás időtartama 16 hét (CI: 13, 19), a következő CLL terápiáig eltelt idő 52,4 hét volt (CI: 36,9-nem megbecsülhető).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Arzerra vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus lymphocytás leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általánosságban az ofatumumab farmakokinetikája minden javallatban konzisztens volt, akár önmagában, akár fludarabinnal és ciklofoszfamiddal vagy klorambucillal alkalmazva. Az idővel csökkenő clearance-szel összefüggésben az ofatumumab nem lineáris farmakokinetikával rendelkezik.

Felszívódás

Az Arzerra-t intravénás infúzióként alkalmazzák, ezért a felszívódás nem értelmezhető.

Eloszlás

Az ofatumumab megoszlási térfogata alacsony, az átlagos V_{ss} -értékek a dózisszintektől és az infúziók számától függően 1,7-8,1 l között ingadoztak a vizsgálatokban.

Biotranszformáció

Az ofatumumab egy fehérje, melynek következtében a feltételezett metabolikus útvonal a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek által kis peptidekre és különálló aminosavakra történő lebontás. Klasszikus biotranszformációs vizsgálatokat nem végeztek.

Elimináció

Az ofatumumab két módon ürül: a többi IgG molekulához hasonlóan a céljától függetlenül, és célfüggő módon, ami a B-sejtekhez való kötődéssel függ össze. Az első ofatumumab infúzió után a CD20⁺ B-sejt depleció gyors volt és tartós, és csak kevés CD20⁺-sejt maradt, amihez az antitest a későbbi infúziók során kötődni tudott. Ennek eredményeként, az ofatumumab clearance-értékek alacsonyabbak, a $t_{1/2}$ -értékek pedig lényegesen magasabbak voltak a későbbi infúziók után, mint az első infúziót követően. Az ismételt hetenkénti infúziók során az ofatumumab AUC- és C_{max} -értékei jobban nőttek az első infúziós adatok alapján várható kumulálódáshoz képest.

Az önmagában vagy kombinációban alkalmazott ofatumumab fő farmakokinetikai jellemzőit az 5. táblázat ismerteti.

5. táblázat. Az ofatumumab farmakokinetikai paraméterei (geometriai átlag)

Betegcsoport (kezelést)	Adagolási rend	Ciklus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _{1/2} (nap)
Refrakter CLL (ofatumumab)	1. infúzió (300 mg)	1 ciklus	61,4			
	2000 mg: 8 hetenként beadott infúziók, amelyeket 4 havonta alkalmazott infúziók követnek	12. dózis	827	166 000	12,1	11,5
Korábban kezelt betegek (ofatumumab + klorambucil)	1. infúzió (300 mg)	1. ciklus	51,8	2620		
	Havonta beadott 1000 mg-os infúziók	4. ciklus	285	65 100	15,4	18,5
Relabált CLL (ofatumumab + FC)	1. infúzió (300 mg)	1. ciklus	61,4	3560		
	1000 mg az 1. ciklus 8. napján, amelyet havonta beadott 1000 mg-os infúziók követnek	4. ciklus	313	89 100	11,2	19,9

(1) Ciklus, amelyre vonatkozóan a farmakokinetikai paramétereket a táblázat ismerteti
C_{max}: maximális ofatumumab-koncentráció az infúzió végén, AUC: ofatumumab-expozíció az adagolási időszakban, CL: ofatumumab-clearance ismételt dózisokat követően, T_{1/2}: terminális felezési idő

Három jelentős számjegyre kerekített számok

Különleges betegcsoportok

Időskor (≥65 éves életkor)

Egy 21-87 éves betegen végzett, populációs farmakokinetikai, keresztezett elrendezésű vizsgálat elemzése szerint az életkor nem bizonyult jelentős tényezőnek az ofatumumab farmakokinetikája szempontjából.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

Nem

A nem enyhén (12%-ban) befolyásolta az ofatumumab centrális megoszlási térfogatát egy keresztezett elrendezésű vizsgálat populáció elemzésében, ahol nőbetegeknél magasabb C_{max}- és AUC-értékeket figyeltek meg (ebben az elemzésben a betegek 48%-a volt férfi, és 52% volt nő). Ezeket a hatásokat nem tekintik klinikailag jelentősnek, és dózismódosítás nem ajánlott.

Vesekárosodás

Egy keresztmetszeti elrendezésű populációs vizsgálat elemzése szerint a kezdeti számított kreatinin-clearance az ofatumumab farmakokinetikája szempontjából nem bizonyult klinikailag jelentős tényezőnek az olyan betegeknek, akiknek a számított kreatinin-clearance-értékei 26-287 ml/perc közötti tartományban voltak. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance > 30 ml/perc) dózismódosítás nem ajánlott. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

Májkárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatokat a májkárosodás hatásának felmérésére. Az IgG1-molekulákat, amilyen az ofatumumab is, a mindenhol jelenlevő proteolitikus enzimek katabolizálják, melyek nem csak a májszövetben találhatók meg. Ezért nem valószínű, hogy a megváltozott májfunkció befolyásolja az ofatumumab eliminációját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Intravénás és szubkután alkalmazás majmoknál a B-sejtek várt deplécióját okozta a perifériás vérben és a nyirokszövetben, toxikus hatások nélkül. Mint várható volt, a lyukas csigából (keyhole limpet) kinyert hemocianinnal szembeni IgG humorális immunválasz csökkenését észlelték, de nem volt semmilyen hatás a késleltetett típusú túlérzékenységi reakciókra. Néhány állatban fokozott vörösvértest pusztulás fordult elő, feltételezhetően a vörösvértestet beborító gyógyszer-elleni majom antitestek miatt. A reticulocytaszám ennek megfelelő emelkedése ezekben a majmokban a regeneratív válasz jele volt a csontvelőben.

Az ofatumumab heti egyszeri, 100 mg/kg adagban történő intravénás adása vemhes cynomolgus majmoknak a 20.-50. gesztációs napokon, nem idézett elő anyai vagy magzati toxicitást vagy teratogenitást. Az organogenesis végén (a vemhesség 48. napján) az ofatumumab-expozíció (AUC_{inf}) a nyolcadik 2000 mg-os, maximális ajánlott humán dózis (MRHD) infúzió beadása utáni humán expozíció 0,46-3,6-szeresének felelt meg. A vemhesség 100. napján az ofatumumab farmakológiai aktivitásával összefüggő B-sejt depléciót figyeltek meg a magzati köldökzsinórvérben és a magzati lépszövetben. A kontrollértékekkel összehasonlítva a lép tömege kb. 15%-kal csökkent az alacsony dózisú, és kb. 30%-kal a magas dózisú csoportban. A pre- és posztnatális fejlődésre vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek. Így posztnatális felépülést sem mutattak ki.

Mivel az ofatumumab egy monoklonális antitest, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek vele.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Arginin
Nátrium-acetát (E262)
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80 (E433)
Dinátrium-edetát (E386)
Sósav (E507) (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg

3 év.

Hígított infúziós oldat

Az elkészítést követően 48 órás kémiai és fizikai stabilitást igazoltak szobahőmérsékleten (25°C alatt).

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez szokásos esetben 2°C - 8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha az elkészítés/hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C - 8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Átlátszó, I. típusú injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és alumínium kupakkal, amelynek tartalma 5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az Arzerra 3 injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Átlátszó, I. típusú injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és alumínium kupakkal, amelynek tartalma 50 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az Arzerra 3 injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Hígítás

Az Arzerra koncentrátum oldatos infúzióhoz nem tartalmaz tartósítószer, ezért a hígítását aszeptikus körülmények között kell végezni. A hígított oldatos infúziót elkészítése után 24 órán belül fel kell használni. Az ezután is megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

Az Arzerra hígítása előtt

Az Arzerra koncentrátumot hígítás előtt ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e benne részecskék és elszíneződés. Az ofatumumab szintelen vagy halványsárga oldat kell legyen. Elszíneződés esetén az Arzerra koncentrátumot nem szabad felhasználni.

Ehhez az ellenőrzéshez ne rázza fel az ofatumumab injekciós üvegét.

Hogyan kell hígítani az oldatos infúziót

Az Arzerra koncentrátumot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani a beadás előtt, aseptikus módon.

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

300 mg adag: 3 injekciós üveget használjon fel (összesen 15 ml, injekciós üvegenként 5 ml):

- Szívjon fel és öntsön ki 15 ml-t a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció 1000 ml-es infúziós zsákjából;
- Szívjon fel 5 ml ofatumumabot mind a 3 injekciós üvegből, és fecskendezze az 1000 ml-es infúziós zsákba;
- Ne rázza fel, óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

1000 mg adag: 1 injekciós üveget használjon fel (összesen 50 ml, injekciós üvegenként 50 ml):

- Szívjon fel és öntsön ki 50 ml-t a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció 1000 ml-es infúziós zsákjából;
- Szívjon fel 50 ml ofatumumabot az injekciós üvegből, és fecskendezze az 1000 ml-es infúziós zsákba;
- Ne rázza fel, óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

2000 mg adag: 2 injekciós üveget használjon fel (összesen 100 ml, injekciós üvegenként 50 ml):

- Szívjon fel és öntsön ki 100 ml-t a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció 1000 ml-es infúziós zsákjából;
- Szívjon fel 50 ml ofatumumabot mind a 2 injekciós üvegből, és fecskendezze az 1000 ml-es infúziós zsákba;
- Ne rázza fel, óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

Hogyan kell beadni a hígított oldatot

Az Arzerra-t nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában beadni. Intravénás infúziós pumpa alkalmazásával kell beadni.

Az infúzió beadását az elkészítés után 24 órán belül be kell fejezni. Az ezután is megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

Az Arzerra-t tilos más gyógyszerekkel keverni, vagy más gyógyszereket vagy más infúziós oldatot tartalmazó infúzióban beadni. Ennek elkerülése érdekében az ofatumumab alkalmazása előtt és után az infúziós szerelék 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

Korábban nem kezelt vagy relabált CLL

Az első infúzió esetében a beadás 4,5 órán át (lásd 4.2 pont), perifériás szereléken vagy beültetett kanülön keresztül, az alábbi séma szerint történjen:

Ha az első infúzió súlyos mellékhatások nélkül fejeződött be, a további 1000 mg-os infúziókat (2-13) 4 órán keresztül (lásd 4.2 pont), perifériás szereléken vagy beültetett kanülön keresztül, az alábbi séma szerint kell beadni. Bármilyen infúziós kezeléssel kapcsolatos mellékhatás észlelése esetén az infúzió adását fel kell függeszteni, és a beteg állapotának stabilizálódását követően újratekinteni (további információkért lásd a 4.2 pontot).

Infúziós séma

Az infúzió kezdetét követő időtartam (perc)	1. infúzió	Soronkövetkező infúziók*
	Infúzió sebessége (ml/óra)	Infúzió sebessége (ml/óra)
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

*Amennyiben az előző infúzió súlyos infúzióval kapcsolatos mellékhatások nélkül került beadásra. Ha bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatás jelentkezik, az infúzió adását azonnal le kell állítani, és akkor újraindítani, amikor a beteg állapota ismét stabillá válik (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját)

Refrakter CLL

Az első és a második infúzió esetében a beadás 6,5 órán át (lásd 4.2 pont), perifériás szereléken vagy beültetett katülön keresztül, az alábbi séma szerint történjen:

Ha a második infúzió súlyos mellékhatások nélkül fejeződött be, a fennmaradó infúziókat (3-12) 4 órán keresztül (lásd 4.2 pont), perifériás szereléken vagy beültetett katülön keresztül, az alábbi séma szerint kell beadni. Bármilyen infúziós kezeléssel kapcsolatos mellékhatás észlelése esetén az infúzió adását fel kell függeszteni, és a beteg állapotának stabilizálódását követően újratekinteni (további információkért lásd a 4.2 pontot).

Infúziós séma

Az infúzió kezdetét követő időtartam (perc)	1. és 2. infúzió	3.-12. infúzió*
	Infúzió sebessége (ml/óra)	Infúzió sebessége (ml/óra)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121+	200	400

*Amennyiben az előző infúzió súlyos infúzióval kapcsolatos mellékhatások nélkül került beadásra. Ha bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatás jelentkezik, az infúzió adását azonnal le kell állítani és akkor újraindítani, amikor a beteg állapota ismét stabillá válik (lásd 4.2 pont)

Bármilyen mellékhatás észlelése esetében csökkenteni kell az infúzió sebességét (lásd 4.2 pont).

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

EU/1/10/625/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. április 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. február 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÉGOS ÉS HATÁKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Nagy-Britannia

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Nagy-Britannia

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Nagy-Britannia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ofatumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy milliliter 20 mg ofatumumabot tartalmaz.
100 mg ofatumumab 5 ml-ben injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: arginint, nátrium-acetátot (E262), nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at (E433), dinátrium-edetátot (E386), sósavat (E507) (a pH beállításához), injekcióhoz való vizet. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg/5 ml

3 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/625/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arzerra 100 mg steril koncentrátum
ofatumumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ofatumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy milliliter 20 mg ofatumumabot tartalmaz.
1000 mg ofatumumab 50 ml-ben injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: arginint, nátrium-acetátot (E262), nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at (E433), dinátrium-edetátot (E386), sósavat (E507) (a pH beállításához), injekcióhoz való vizet. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1000 mg/50 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/625/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arzerra 1000 mg steril koncentrátum
ofatumumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 mg/50 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Arzerra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Arzerra 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ofatumumab

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Arzerra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arzerra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Arzerra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arzerra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Arzerra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arzerra hatóanyaga az ofatumumab, mely az úgynevezett monoklonális ellenanyagok (más néven monoklonális antitestek) csoportjába tartozik.

Az Arzerra a krónikus nyiroksejtes fehérvérűség, más néven krónikus limfocitás leukémia (CLL) **kezelésére szolgál.** A CLL a vérrák egy fajtája, mely a fehérvérsejtek egy bizonyos típusát, a limfocitákat támadja meg. A limfociták túl gyorsan szaporodnak és túl sokáig élnek, így túl sok kering az Ön vérében. A betegség más szerveket is érinthet. Az Arzerra-ban levő ellenanyag felismer egy, a limfociták felszínén lévő bizonyos anyagot, és a limfociták pusztulását okozza.

2. Tudnivalók az Arzerra alkalmazása előtt

Tilos Arzerra-t adni Önnél:

- ha allergiás (túlérzékeny) az ofatumumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, ez igaz lehet Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arzerra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Önnek **szívproblémái** vannak vagy valaha voltak,
- ha **tüdőbetegsége** van.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ezek bármelyike igaz lehet Önre. Az Arzerra-kezelés ideje alatt soron kívüli vizsgálatokra lehet szükség.

Kezelőorvosa vizsgálhatja az Ön vérében lévő elektrolitokat, például a magnézium és kálium mennyiségét, az Arzerra-kezelés előtt és alatt. Ha Önnél a sóháztartás egyensúlyzavarát mutatják ki, kezelőorvosa kezelheti.

A védőoltások és az Arzerra

Ha bármilyen oltást kap, tájékoztassa kezelőorvosát vagy az oltást beadó személyt, hogy Ön Arzerra-kezelés alatt áll. Az oltásra adott válasz gyengülhet, és lehet, hogy nem alakul ki Önnél teljes védettség.

Hepatitisz B

Az Arzerra-kezelés elkezdése előtt vizsgálni kell Önnél a hepatitisz B fertőzést (egy májbetegség). Ha Önnek valaha hepatitisz B-je volt, az Arzerra újra aktívvá teheti az Ön hepatitisz B fertőzését. Ennek megelőzésére kezelőorvosa megfelelő vírusellenes gyógyszereket adhat Önnek.

Ha Önnek hepatitisz B fertőzése van vagy valaha volt, mondja el kezelőorvosának, mielőtt beadnák Önnek az Arzerra-t.

Infúziós reakciók

Az ilyen fajta gyógyszerek (monoklonális ellenanyagok) infúziós reakciókat okozhatnak, miközben az infúziót beadják. A reakciók enyhítésére Ön gyógyszereket, így antihisztaminokat, szteroidokat és fájdalomcsillapítókat fog kapni. Lásd még 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”.

Ha úgy gondolja, volt már ilyen reakciója korábban, mondja el kezelőorvosának, mielőtt beadnák Önnek az Arzerra-t.

Progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML)

Progresszív multifokális leukoencefalopátiát (PML), egy súlyos, életveszélyes agyi betegséget jelentettek az olyan gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban, mint az Arzerra. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha romlik a memóriája, gondolkodási problémái, járási nehézségei vannak, vagy romlik a látása. Ha már az Arzerra-kezelés előtt voltak ilyen tünetei, azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezekben a tünetekben bármilyen változást tapasztal.

Bélelzáródás

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha székrekedést, megnövekedett haskörfogatot vagy hasi fájdalmakat észlel. Ezek a bél elzáródásának tünetei lehetnek, különösen a kezelése korai szakaszaiban.

Gyermekek és serdülők

Nem ismert, hogy az Arzerra hatásos-e gyermekek és serdülők esetében. Ezért az Arzerra alkalmazása gyermekek és serdülők esetében nem javasolt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a gyógynövény készítmények vagy a vény nélkül kapható gyógyszerek is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Az Arzerra alkalmazását terhesség alatt általában nem javasolják. Nincs információ az Arzerra terhes nőknél történő alkalmazásának biztonságosságára vonatkozóan.

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja az Ön terhesség alatti Arzerra-kezelésének előnyeit, illetve a gyermekére váró veszélyeket.
- Használjon megbízható fogamzásgátló módszert, mialatt az Arzerra-kezelést kapja, és még az utolsó Arzerra adag után 12 hónapig, hogy elkerülje a teherbeesést. Forduljon tanácsért kezelőorvosához ha ezen időszak után gyermekvállalást tervez.
- Ha az Arzerra-val végzett kezelés során teherbe esik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy az Arzerra összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. Nem javasolt a szoptatás az Arzerra-kezelés alatt és még 12 hónapig azután, hogy megkapta az utolsó kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy az Arzerra befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Arzerra nátriumot tartalmaz

Az Arzerra 300 mg-os adagonként 34,8 mg nátriumot, 1000 mg-os adagonként 116 mg nátriumot és 2000 mg-os adagonként 232 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell alkalmazni az Arzerra-t?

Ha bármilyen kérdése van az Arzerra alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, aki az infúziót adja.

A szokásos adag

Az Arzerra szokásos adagja az első infúzióban 300 mg. Ezt az adagot a következő infúziókban megemelik, rendszerint 1000 mg-ra, illetve 2000 mg-ra.

Hogyan adják be

Az Arzerra-t infúzió formájában egy gyűjtőérbe (intravénásan) adják be, több órán keresztül.

Ha Önt korábban még nem kezelték a CLL miatt, legfeljebb 13 infúziót fog kapni. Az első infúziót 7 nap múlva követi a második. A további infúziókat havonta egyszer adják be, 11 hónapon át.

Ha Önt korábban már kezelték CLL miatt, de a betegség kiújult, legfeljebb 7 infúziót fog kapni. Az első infúziót 7 nap múlva követi a második. A további infúziókat havonta egyszer adják be, 6 hónapon át.

Ha Önt korábban már kezelték a CLL miatt, rendszerint egy 12 infúzióból álló kezelést kap. Hetente egy infúziót fog kapni 8 hétig. Ezután négy-öt hét szünet következik. A további infúziókat majd havonta egyszer kapja, négy hónapig.

Az infúzió előtt alkalmazott gyógyszerek

Az egyes Arzerra infúziók előtt gyógyszeres előkezelést, ún. **premedikációt** fog kapni, ezek olyan gyógyszerek, amelyek segítenek csökkenteni az infúziós reakciókat. Ezek között lehetnek antihisztaminok, szteroidok és fájdalomcsillapítók. Önt gondos megfigyelés alatt fogják tartani, és ha bármilyen reakció jelentkezik, azt kezelni fogják.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúzióval összefüggő reakciók

Az ilyen fajta gyógyszerek (monoklonális ellenanyagok) infúzióval kapcsolatos reakciókat okozhatnak, amelyek néha súlyosak, és halált is okozhatnak. Ezek leginkább az első kezelés során jelentkeznek.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók nagyon gyakori tünetei (ezek 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek):

- hányinger,
- magas testhőmérséklet,
- bőrkiütés,
- légszomj, köhögés,
- hasmenés,
- energiahiány.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók gyakori tünetei (ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- allergiás reakciók, amelyek néha súlyosak és a következők tartozhatnak közéjük: kidudorodó és viszkető bőrkiütések (csalánkiütések), az arc vagy a száj duzzanata (angioödéma), nehézlégzés, légszomj, szorító érzés a mellkasban, köhögés,
- alacsony vérnyomás (amely felálláskor szédülést okozhat),
- kipirulás,
- fokozott izzadás,
- reszketés vagy hidegrázás,
- gyors szívverés,
- fejfájás,
- hátfájás,
- magas vérnyomás,
- torokfájás vagy irritáció,
- energiahány,
- orrdugulás.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók nem gyakori tünetei (ezek 100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- anafilaxiás reakciók, köztük anafilaxiás sokk és a következők tartozhatnak közéjük: légszomj, nehézlégzés, sípoló légzés vagy köhögés, szédülés, a tudatállapot változásai, alacsony vérnyomás a test teljes felszínén jelentkező viszketéssel vagy anélkül, bőrpír, az arc és/vagy a torok duzzanata, az ajkak, a nyelv, illetve a bőr kékes elszíneződése,
- tüdővizényő (tüdőödéma), ami légszomjat okoz,
- lassú szívverés,
- az ajkak és a végtagok kékes elszíneződése (az oxigénhiány lehetséges tünetei).

Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy egy nővérnek, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek:

- gyakori fertőzések, fertőzések következtében kialakuló láz, hidegrázás, torokfájás, illetve szájüregi fekélyek,
- láz, köhögés, nehézlégzés, sípoló légzés, amelyek a tüdő vagy a légutak (a légzőrendszer) esetleges fertőzéseinek tünetei lehetnek, köztük a tüdőgyulladással,
- torokfájás, nyomás- vagy fájdalomérzet az arcüregekben, a fül, az orr vagy a torok fertőzései.

Vérvizsgálattal kimutatható nagyon gyakori mellékhatások:

- alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia),
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

Gyakori mellékhatások

Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek:

- láz, vagy ellenkezőleg, nagyon alacsony testhőmérséklet, mellkasi fájdalom, légszomj vagy szapora légzés, remegés, hidegrázás, zavartság, szédülés, csökkent vizeletképződés, szapora pulzus (a vérben zajló fertőzés esetleges tünetei)
- vizeletürítési nehézség és fájdalom vizeletürítés közben, fokozott vizelési inger, húgyúti fertőzések
- övsömör, ajakherpesz (a herpesz vírusfertőzés lehetséges tünetei, amelyek esetlegesen súlyosak lehetnek)

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- a vérlemezkék (véralvadást segítő sejt elemek) alacsony száma.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek:

- bélelzáródás, mely hasi fájdalom formájában jelentkezhet.
 - Ha nem múló hasfájása van, **minél előbb keresse fel kezelőorvosát.**
- a bőr és szem sárga elszíneződése, hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet (hepatitisz B vírusfertőzés vagy kiújulásának esetleges tünetei)
- emlékezetvesztés, gondolkodási zavarok, járási nehézségek, illetve látásvesztés (a progresszív multifokális leukoencefalopátia lehetséges tünetei)
- a kálium-, foszfát- és húgysavszint emelkedése a vérben, ami veseproblémákat okozhat (tumor lízis szindróma).

Ennek az állapotnak a tünetei:

- a normálisnál kevesebb vizelet,
- izomgörcsök.

Ha ezeket a tüneteket észleli, **minél előbb lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.**

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatások:

- véralvadási problémák,
- a csontvelő nem termel elég vörös- vagy fehérvérsejtet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arzerra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A hígított infúziós oldatot 2°C – 8°C-on kell tartani és 24 órán belül fel kell használni. A fel nem használt infúziós oldatot az elkészítés után 24 órával meg kell semmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arzerra?

- A készítmény hatóanyaga az ofatumumab. Egy milliliter koncentrátum 20 mg ofatumumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: arginin, nátrium-acetát (E262), nátrium-klorid, poliszorbát 80 (E433), dinátrium-edetát (E386), sósav (E507) (a pH beállításához), injekcióhoz való víz (lásd az „Arzerra nátriumot tartalmaz” részt a 2. pontban).

Milyen az Arzerra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arzerra szintelen vagy halványsárga koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az **Arzerra 100 mg** 3 injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kapható. Az injekciós üvegek gumidugóval és alumínium kupakkal vannak lezárva, és 5 milliliter koncentrátumot tartalmaznak (100 mg ofatumumab).

Az **Arzerra 1000 mg** 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kapható. Az injekciós üvegek gumidugóval és alumínium kupakkal vannak lezárva, és 50 milliliter koncentrátumot tartalmaznak (1000 mg ofatumumab).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Nagy-Britannia

Gyártó

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Nagy-Britannia.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Nagy-Britannia

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Novartis 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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

1) Az Arzerra hígítása előtt

Az Arzerra koncentrátumot hígítás előtt ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e benne részecskék és elszíneződés. Az ofatumumab színtelen vagy halványsárga oldat kell legyen. Elszíneződés esetén az Arzerra koncentrátumot nem szabad felhasználni.

Ehhez az ellenőrzéshez **ne rázza fel** az ofatumumab injekciós üvegét.

2) Hogyan kell hígítani az oldatos infúziót

Az Arzerra koncentrátumot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani a beadás előtt, aseptikus módon.

300 mg adag – három darab 100 mg/5 ml-es injekciós üveget használjon fel (összesen 15 ml, injekciós üvegenként 5 ml):

- Szívjon fel és öntsön ki 15 ml-t a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció 1000 ml-es infúziós zsákjából;
- Szívjon fel 5 ml ofatumumabot mind a három darab 100 mg-os injekciós üvegből, és fecskendezze az 1000 ml-es infúziós zacskóba;
- Ne rázza fel, óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

1000 mg adag – egy darab 1000 mg/50 ml-es injekciós üveget használjon fel (összesen 50 ml, injekciós üvegenként 50 ml):

- Szívjon fel és öntsön ki 50 ml-t a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció 1000 ml-es infúziós zsákjából;
- Szívjon fel 50 ml ofatumumabot az 1000 mg-os injekciós üvegből, és fecskendezze az 1000 ml-es infúziós zsákba;
- Ne rázza fel, óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

2000 mg adag – két darab 1000 mg/50 ml-es injekciós üveget használjon fel (összesen 100 ml, injekciós üvegenként 50 ml):

- Szívjon fel és öntsön ki 100 ml-t a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció 1000 ml-es infúziós zsákjából;
- Szívjon fel 50 ml ofatumumabot mind a két darab 1000 mg-os injekciós üvegből, és fecskendezze az 1000 ml-es infúziós zsákba;
- Ne rázza fel, óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

3) Hogyan kell beadni a hígított oldatot

Az Arzerra-t nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában beadni. Intravénás infúziós pumpa alkalmazásával kell beadni.

Az infúzió beadását az elkészítés után 24 órán belül be kell fejezni. Az ezután is megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

Az Arzerra-t tilos más gyógyszerekkel keverni, vagy más gyógyszereket vagy más infúziós oldatot tartalmazó infúzióban beadni. Ennek elkerülése érdekében az ofatumumab alkalmazása előtt és után az infúziós szerelék 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

Korábban nem kezelt vagy relabált CLL:

Az első infúzió esetében a beadás 4,5 órán át (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját), perifériás szereléken vagy beültetett kanülön keresztül, az alábbi séma szerint történjen:

Ha az első infúzió súlyos mellékhatások nélkül fejeződött be, a további 1000 mg-os infúziókat 4 órán keresztül (lásd Alkalmazási előírás, 4.2 pont), perifériás szereléken vagy beültetett kanülön keresztül, az alábbi séma szerint kell beadni. Bármilyen infúziós kezeléssel kapcsolatos mellékhatás észlelése esetén az infúzió adását fel kell függeszteni, és a beteg állapotának stabilizálódását követően újratekdeni (lásd Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

Infúziós séma

Az infúzió kezdetét követő időtartam (perc)	1. infúzió	Soronkövetkező infúziók*
	Infúzió sebessége (ml/óra)	Infúzió sebessége (ml/óra)
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
*Amennyiben az előző infúzió súlyos infúzióval kapcsolatos mellékhatások nélkül került beadásra. Ha bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatás jelentkezik, az infúzió adását azonnal le kell állítani és akkor újraindítani, amikor a beteg állapota ismét stabillá válik (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját)		

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

Refrakter CLL:

Az első és a második infúzió esetében a beadás 6,5 órán át (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját), perifériás szereléken vagy beültetett kanülön keresztül, az alábbi séma szerint történjen:

Ha a második infúzió súlyos mellékhatások nélkül fejeződött be, a fennmaradó infúziókat (3-12) 4 órán keresztül (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját), perifériás szereléken vagy beültetett kanülön keresztül, az alábbi séma szerint kell beadni. Bármilyen infúziós kezeléssel kapcsolatos mellékhatás észlelése esetén az infúzió adását fel kell függeszteni, és a beteg állapotának stabilizálódását követően újratekdeni (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját).

Infúziós séma

Az infúzió kezdetét követő időtartam (perc)	1. és 2. infúzió	3.*-12. infúzió*
	Infúzió sebessége (ml/óra)	Infúzió sebessége (ml/óra)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121+	200	400
*Amennyiben az előző infúzió súlyos infúzióval kapcsolatos mellékhatások nélkül került beadásra. Ha bármilyen infúzióval kapcsolatos mellékhatás jelentkezik, az infúzió adását azonnal le kell állítani és akkor újraindítani, amikor a beteg állapota ismét stabillá válik (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját)		

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.