

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Arzerra 100 mg innrennslisþykkni, lausn
Arzerra 1000 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af ofatumumabi.

Arzerra 100 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af ofatumumabi í 5 ml.

Arzerra 1000 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg af ofatumumabi í 50 ml.

Ofatumumab er einstofna mannamótefni framleitt í raðbrigðamúsafrumulínu (NS0).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 34,8 mg af natríum í hverjum 300 mg skammti, 116 mg af natríum í hverjum 1000 mg skammti og 232 mg af natríum í hverjum 2000 mg skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til skýjaður, litlaus til fölgulur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) sem ekki hefur verið meðhöndlað áður

Arzerra, ásamt klórambúcíli eða bendamústíni, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði, sem hafa ekki fengið meðferð áður, þegar meðferð sem byggir á flúdarabíni á ekki við.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

Endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Arzerra er ætlað, ásamt flúdarabíni og cyclofosfamíði, til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð

Arzerra er ætlað til meðferðar við langvinnu eítílfrumuhvítblæði hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki svara meðferð með flúðarabíni og alemtuzumabí.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Arzerra skal gefið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja og við aðstæður þar sem öll aðstaða til endurlífgunar er til staðar án tafar.

Eftirlit

Meðan á gjöf ofatumumabs stendur þarf að fylgjast vel með sjúklingum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða, þ. á m cytókinlosunarheilkennis, sérstaklega við fyrsta innrennsli.

Undirbúningslyf

Sjúklingar skulu alltaf fá eftirfarandi lyf sem undirbúningslyf 30 mínútum til 2 klst. fyrir hvert Arzerra innrennsli samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlunum:

Áætlun um undirbúningslyf fyrir Arzerra

	Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður eða endurkomið langvinnt eítílfrumuhvítblæði		Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð			
Númer innrennslis	1 og 2	3 til n*	1 og 2	3 til 8	9	10 til 12
Barksterar í bláæð (prednisólón eða jafngildi þess)	50 mg	0 til 50 mg**	100 mg	0 til 100 mg**	100 mg	50 til 100 mg***
Parasetamól til inntöku	1000 mg					
Andhistamín til inntöku eða í bláæð	DifenhýDRAMÍN 50 mg eða cetirizín 10 mg (eða jafngildi þess)					
*Allt að 13 innrennslum við langvinnu eítílfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður; allt að 7 innrennslum við endurkomnu langvinnu eítílfrumuhvítblæði						
**Minnka má skammt eða sleppa barksterum við síðari innrennsli samkvæmt mati læknisins, ef alvarlegar aukaverkanir tengdar innrennsli hafa ekki komið fram við fyrri innrennsli.						
***Minnka má skammt barkstera við síðari innrennsli samkvæmt mati læknisins, ef alvarlegar aukaverkanir tengdar innrennsli hafa ekki komið fram við fyrri innrennsli.						

Skammtar

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður

Ráðlagður skammtur og skammtaáætlun fyrir langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður er:

- Lota 1: 300 mg á degi 1, fylgt eftir 1 viku seinna með 1000 mg á degi 8
- Síðari lotur (þar til bestu svörun eða hámarkinu, 12 lotum, er náð): 1000 mg á degi 1 á 28 daga fresti.

Hver lota nær yfir 28 daga og er talið frá degi 1 í lotunni.

Besta svörun er klínísk svörun sem batnar ekki við 3 meðferðarlotur í viðbót.

Endurkomið langvinnt eítílfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur og skammtaáætlun fyrir endurkomið langvinnt eítílfrumuhvítblæði er:

- Lota 1: 300 mg á degi 1, fylgt eftir 1 viku seinna með 1000 mg á degi 8
- Síðari lotur (í að hámarki samtals 6 lotur): 1000 mg á degi eitt á 28 daga fresti.

Hver lota nær yfir 28 daga og er talið frá degi 1 í lotunni.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður eða endurkomið langvinnt eítílfrumuhvítblæði

Fyrsta innrennsli

Upphafshraði fyrsta innrennslis Arzerra skal vera 12 ml/klst. Meðan á innrennslinu stendur skal tvöfalda hraðann á 30 mínútna fresti, í að hámarki 400 ml/klst. (sjá kafla 6.6). Komi innrennslistengd aukaverkun fram meðan á innrennsli stendur, þá sjá kaflann „Skammtabreyting og meðferð hafin að nýju eftir innrennslistengdar aukaverkanir“ hér fyrir neðan.

Síðari innrennsli

Ef fyrri innrennsli/innrennslum hefur verið lokið án alvarlegra aukaverkana sem tengjast innrennslinu má hefja innrennslin sem eftir eru á hraðanum 25 ml/klst. og skal auka hann á 30 mínútna fresti upp í að hámarki 400 ml/klst. (sjá kafla 6.6). Komi innrennslistengd aukaverkun fram meðan á innrennsli stendur, þá sjá kaflann „Skammtabreyting og meðferð hafin að nýju eftir innrennslistengdar aukaverkanir“ hér fyrir neðan.

Skammtabreyting og meðferð hafin að nýju eftir innrennslistengdar aukaverkanir

Ef um er að ræða vægar eða miðlungsalvarlegar aukaverkanir, skal gera hlé á innrennslinu og það hafið að nýju á helmingi þess innrennslishraða sem var þegar hlé var gert á innrennslinu, þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt. Ef innrennslishraðinn hefur ekki verið aukinn úr upphafshraðanum 12 ml/klst. áður en hlé er gert vegna aukaverkunar, skal hefja innrennsli að nýju á 12 ml/klst., sem er venjulegur upphafshraði innrennslis. Halda má áfram að auka innrennslishraðann samkvæmt venjulegum aðferðum, samkvæmt mati læknisins og eftir þoli sjúklings (ekki má auka hraðann meira en að tvöfalda hann á 30 mínútna fresti).

Ef alvarleg aukaverkun kemur fram skal gera hlé á innrennslinu og hefja það aftur á 12 ml/klst., þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt. Síðan má halda áfram að auka innrennslishraðann samkvæmt venjulegum aðferðum, samkvæmt mati læknisins og eftir þoli sjúklingsins (ekki má auka hraðann oftar en á 30 mínútna fresti).

Hætta skal endanlega notkun Arzerra hjá sjúklingum sem fá bráðaofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð:

Ráðlagður skammtur og skammtaáætlun er 12 skammtar gefnir á eftirfarandi hátt:

- 300 mg á degi 1, síðan 1 viku eftir það:
- 2000 mg vikulega í 7 lyfjagjöfum (innrennsli 2 til 8), síðan 4-5 vikum eftir það:
- 2000 mg á 28 daga fresti í 4 lyfjagjöfum (innrennsli 9 til 12)

Fyrsta og annað innrennsli

Upphafshraði fyrsta og annars innrennslis Arzerra skal vera 12 ml/klst. Meðan á innrennslinu stendur skal auka hraðann á 30 mínútna fresti í að hámarki 200 ml/klst. (sjá kafla 6.6). Komi innrennslistengd aukaverkun fram meðan á innrennsli stendur, þá sjá kaflann „Skammtabreyting og meðferð hafin að nýju eftir innrennslistengdar aukaverkanir“ hér fyrir neðan.

Síðari innrennsli

Ef fyrri innrennsli/innrennslum hefur verið lokið án alvarlegra aukaverkana sem tengjast innrennslinu, má hefja síðari innrennslin á hraðanum 25 ml/klst. og skal auka hann á 30 mínútna fresti upp í að hámarki 400 ml/klst. (sjá kafla 6.6). Komi innrennslistengd aukaverkun fram meðan á innrennsli stendur, þá sjá kaflann „Skammtabreyting og meðferð hafin að nýju eftir innrennslistengdar aukaverkanir“ hér fyrir neðan.

Skammtabreyting og meðferð hafin að nýju eftir innrennslistengdar aukaverkanir

Ef um er að ræða vægar eða miðlungsalvarlegar aukaverkanir, skal gera hlé á innrennslinu og það hafið að nýju á helmingi þess innrennslishraða sem var þegar hlé var gert á innrennslinu, þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt. Ef innrennslishraðinn hefur ekki verið aukinn úr upphafshraðanum 12 ml/klst. áður en hlé er gert vegna aukaverkunar, skal hefja innrennsli að nýju á 12 ml/klst., venjulegum upphafshraða innrennslis. Halda má áfram að auka innrennslishraðann samkvæmt venjulegum aðferðum, samkvæmt mati læknisins og eftir þoli sjúklings (ekki má auka hraðann meira en að tvöfalda hann á 30 mínútna fresti).

Ef alvarleg aukaverkun kemur fram skal gera hlé á innrennslinu og hefja það aftur á 12 ml/klst., þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt. Síðan má halda áfram að auka innrennslishraðann samkvæmt venjulegum aðferðum, samkvæmt mati læknisins og eftir þoli sjúklingsins (ekki má auka hraðann oftar en á 30 mínútna fresti).

Hætta skal endanlega notkun Arzerra hjá sjúklingum sem fá bráðaofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Arzerra hjá börnum yngri en 18 ára. Notkun Arzerra er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi.

Aldraðir

Enginn verulegur munur sem tengist aldri kom fram á öryggi og verkun (sjá kafla 5.1). Samkvæmt upplýsingum sem liggja fyrir um öryggi og verkun hjá öldruðum, er engin skammtaaðlögun nauðsynleg (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á Arzerra hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með skammtaaðlögun vegna vægrar eða miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun >30 ml/min) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á Arzerra hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Hins vegar er ólíklegt að sjúklingar með skerta lifrastarfsemi þarfnist skammtaaðlögunar (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Arzerra er ætlað til innrennslis í bláæð og verður að þynna fyrir lyfjagjöf. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir ofatumumabi eða einhverju hjálparefnaða sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Innrennslistengd viðbrögð

Ofatumumab, gefið í bláæð, hefur tengst innrennslistengdum viðbrögðum. Þessi viðbrögð geta leitt til þess að gera þarf tímabundið hlé eða hætta meðferð. Undirbúningslyf draga úr innrennslistengdum viðbrögðum en þau geta samt komið fram, einkum við fyrsta innrennslið. Innrennslistengd viðbrögð geta verið, en takmarkast þó ekki við, óþolsviðbrögð, berkjukrampi, hjartakvillar (t.d. blóðþurrð í hjartavöðva/hjartadrep, hægtaktur), kuldahrollur/skjálfti, hósti, cýtókínlosunarheilkenni, niðurgangur, mæði, þreyta, andlitsroði, háþrýstingur, lágþrýstingur, ógleði, verkur, lungnabjúgur, kláði, hiti, útbrot og ofsakláði. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð leitt til dauða. Þrátt fyrir undirbúningslyfjameðferð hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. cýtókínlosunarheilkenni, við notkun ofatumumabs. Ef alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram, verður strax að gera hlé á innrennsli Arzerra og hefja meðferð við einkennum (sjá kafla 4.2).

Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram skal tafarlaust og endanlega hætta notkun Arzerra og hefja viðeigandi lækni meðferð.

Innrennslistengd viðbrögð koma einkum fyrir meðan á fyrsta innrennsli stendur og hafa tilhneigingu til að minnka við síðari innrennsli. Sjúklingar með sögu um skerta lungnastarfsemi geta átt frekar á hættu að fá fylgikvilla í lungum vegna alvarlegra viðbragða og skal fylgjast nán með þeim meðan á innrennsli Arzerra stendur.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni gæti komið fram við notkun Arzerra hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Áhættuþættir vegna æxlislýsuheilkennis eru m.a. mikil æxlisbyrði, há þéttni frumna í blóðrás ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), vökvaþurrð, skert nýrnastarfsemi, hækkuð þéttni þvagsýru fyrir meðferð og hækkuð þéttni laktatdehýdrógenasa. Meðferð við æxlislýsuheilkenni felur í sér leiðréttingu á frávikum á söltum, eftirlit með nýrnastarfsemi, viðhald vökvaþvægis og stuðningsmeðferð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

Greint hefur verið frá tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) sem leiddu til dauðsfalla hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fá frumudrepandi lyf, þ.m.t. ofatumumab. Íhuga skal greiningu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá öllum sjúklingum á Arzerra, sem greina frá nýjum eða breyttum einkennum frá taugakerfi. Ef greining leiðir til gruns um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal notkun Arzerra hætt og tilvísun til taugasérfræðings íhuguð.

Ónæmisáðgerðir

Öryggi og hæfni til að mynda frum- eða ónæmisminnissvörun (anamnestic response) við ónæmingu með lifandi veikluðum, eða deyddum bóluefnum meðan á meðferð með ofatumumabi stendur hafa ekki verið rannsökuð. Svörun við bólusetningu gæti verið skert þegar skortur er á B-frumum. Vegna hættunnar á sýkingu skal forðast gjöf lifandi veiklaðra bóluefna meðan á meðferð stendur og eftir meðferð með ofatumumabi, þar til fjöldi B-frumna er orðinn eðlilegur. Íhuga skal áhættu og ávinning af bólusetningu sjúklinga meðan á meðferð með Arzerra stendur.

Lifrabólga B

Sýking af lifrabólguveiru B og endurvirkjun hennar, sem í sumum tilvikum hefur valdið svæsinni lifrabólgu, lifrabilun og dauðsföllum, hafa komið fram hjá sjúklingum í meðferð með lyfjum sem eru flokkuð sem CD20-miðuð frumudrepandi mótefni, þ.m.t. Arzerra. Greint hefur verið frá tilvikum hjá sjúklingum sem eru jákvæðir gagnvart yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B (HBsAg) og einnig þeim sem eru jákvæðir gagnvart kjarnamótefni lifrabólgu B (HBc-mótefni) en HBsAg-neikvæðir. Endurvirkjun hefur einnig komið fram hjá sjúklingum sem virðast hafa unnið bug á lifrabólguveirusýkingu B (þ.e. eru HGsAg-neikvæðir, HBc-mótefnajákvæðir og jákvæðir gagnvart yfirborðsmótefni lifrabólgu B [HBs-mótefni]).

Endurvirkjun lifrabólguveiru B er skilgreind sem skyndileg aukning í afritun lifrabólguveiru B, sem kemur fram sem skyndileg hækkun á þéttni DNA úr lifrabólguveiru B í sermi eða með greiningu HBsAg hjá einstaklingi sem áður var HBsAg-neikvæður og HBc-mótefnajákvæður. Lifrabólga, þ.e. hækkun á þéttni transamínasa og í alvarlegum tilvikum hækkun þéttni bílirúbíns, lifrabilun og dauðsföll, koma oft fram í kjölfar endurvirkjunar á afritun lifrabólguveiru B.

Skima skal alla sjúklinga fyrir sýkingu af völdum lifrabólguveiru B, með mælingum á HBsAg og HBc-mótefnum, áður en meðferð með Arzerra er hafin. Hjá sjúklingum með vísbendingar um eldri (HBsAg-neikvæðir, HBc-mótefnajákvæðir) sýkingu af völdum lifrabólguveiru B skal leita ráða hjá sérfræðingum í meðferð lifrabólgu B, varðandi eftirlit og byrjun veiruhamlandi meðferðar gegn lifrabólguveiru B. Ekki skal hefja meðferð með Arzerra hjá sjúklingum með vísbendingar um yfirstandandi sýkingu af völdum lifrabólguveiru B (HBsAg-jákvæðum) fyrr en sýkingin hefur verið meðhöndluð á fullnægjandi hátt.

Hjá sjúklingum með vísbendingar um eldri sýkingu af völdum lifrabólguveiru B skal hafa eftirlit með klínískum einkennum og rannsóknarniðurstöðum tengdum lifrabólgu eða endurvirkjun lifrabólguveiru B, meðan á meðferð stendur og í 6-12 mánuði eftir síðasta innrennsli af Arzerra. Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólguveiru B allt að 12 mánuðum eftir lok meðferðar. Ræða skal við sérfræðinga í meðferð lifrabólgu B varðandi lok veiruhamlandi meðferðar gegn lifrabólguveiru B.

Þegar endurvirkjun lifrabólguveiru B kemur fram hjá sjúklingum meðan þeir nota Arzerra skal strax gera hlé á meðferð með Arzerra og allri samhliða krabbameinslyfjameðferð og hefja viðeigandi meðferð. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar varðandi öryggi þess að hefja aftur notkun Arzerra hjá þeim sjúklingum sem endurvirkjun lifrabólguveiru B kemur fram hjá. Ræða skal við sérfræðinga í meðferð gegn lifrabólgu B varðandi framhald meðferðar með Arzerra hjá sjúklingum þegar endurvirkjun hefur gengið til baka.

Hjarta og æðar

Fylgjast skal náið með sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóma. Hætta skal notkun Arzerra hjá sjúklingum sem fá alvarlegar eða lífshættulegar hjartsláttartruflanir.

Áhrif endurtekinna skammta af Arzerra á QTc-bil voru metin í safngreiningu á þremur opnum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (N = 85). Lenging yfir 5 msek kom fram á miðgildi/meðaltali QT/QTc-bila í safngreiningunni. Engar stórar breytingar á meðaltali QTc-bila (þ.e. >20 millisekúndur) komu fram. Enginn sjúklinganna var með lengingu á QTc >500 msek. Þéttiháð lenging á QTc kom ekki fram. Mælt er með því að blóðsölt, svo sem kalíum og magnesíum, séu mæld hjá sjúklingum fyrir og meðan á meðferð með ofatumumabi stendur. Leiðrétta skal frávik í blóðsöltum. Áhrif ofatumumabs á sjúklinga með lengd QTc-bil (t.d. áunnin eða meðfædd) eru ekki þekkt.

Þarmateppa

Greint hefur verið frá þarmateppu hjá sjúklingum sem fá meðferð með einstofna CD20-mótefnum, þ.m.t. ofatumumabi. Sjúklingar sem fá kviðverki, einkum í upphafi meðferðar með ofatumumabi, skulu skoðaðir og viðeigandi meðferð hafin.

Rannsóknaniðurstöður

Greint hefur verið frá frumufæð, þ.m.t. langvinnri og síðbúinni daufkyrningafæð, meðan á meðferð með ofatumumabi stendur. Gera skal heildartalningu á blóðfrumum, þ.m.t. daufkyrningum og blóðflögum, reglulega meðan á meðferð með Arzerra stendur og oftast hjá sjúklingum með blóðfrumnafæð.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 34,8 mg af natríum í hverjum 300 mg skammti, 116 mg af natríum í hverjum 1000 mg skammti og 232 mg af natríum í hverjum 2000 mg skammti. Sjúklingar á natríumskertu mataræði skulu hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þótt takmarkaðar formlegar upplýsingar um lyfjamilliverkanir við ofatumumab liggi fyrir, eru engar klínískt marktækar milliverkanir við önnur lyf þekktar. Engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir komu fram milli ofatumumabs og flúdarabíns, cyclofosfamíðs, bendamústíns, klórambúcíls eða virks umbrotsefnis þess, fenýledíksýrusíneps.

Verkun veiklaðra lifandi eða deyddra bólefna getur verið skert af völdum ofatumumabs. Því ætti að forðast notkun slíkra bóluefna samhliða ofatumumabi. Ef samhliða gjöf er talin óhjákvæmileg, skal íhuga áhættu og ávinning af því að bólusetja sjúklinga meðan á meðferð með ofatumumabi stendur (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Konur á barneignaraldri

Vegna þess að ofatumumab getur valdið fækkun B-frumna hjá föstri þarf að nota virka getnaðarvörn (aðferðir sem leiða til minna en 1% hlutfalls þungana) meðan á meðferð með Arzerra stendur og í a.m.k. 12 mánuði eftir síðasta skammt af Arzerra. Eftir þetta tímabil skal lækningin sem sér um meðferðina meta áætlun um þungun í tengslum við undirliggjandi sjúkdóminn.

Meðganga

Ofatumumab getur valdið fækkun B-frumna hjá föstri byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknunum og verkunarmætti þess (sjá kafla 5.1).

Engar fullnægjandi vel hannaðar rannsóknir með samanburði hjá barnshafandi konum hafa verið gerðar til að upplýsa um áhættu tengda lyfinu. Engir vansköpunarvaldandi eiginleikar eða eiturvekanir á móður sáust í dýrarannsókn á æxlun þegar ofatumumab var gefið þunguðum öpum (sjá kafla 5.3). Ekki skal gefa barnshafandi konum ofatumumab nema mögulegur ávinningur móðurinnar vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstrið.

Forðast skal gjöf lifandi bóluefna til nýbura og ungbarna sem útsett hafa verið fyrir ofatumumabi í legi þar til bati B-frumna hefur komið fram (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Arzerra skilst út í brjóstamjólk hjá konum; hins vegar er IgG skilið út í brjóstamjólk hjá konum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar ofatumumabs hjá konum samhliða brjóstagjöf. Útskilnaður ofatumumabs í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Birtar upplýsingar benda til þess að neysla nýbura og ungbarna á brjóstamjólk leiði ekki til verulegs frásogs þessara mótefna frá móður út í blóðrás. Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá nýburum/ungbörnum. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Arzerra standur og í 12 mánuði eftir að henni lýkur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ofatumumabs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarannsóknunum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Arzerra á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á slíkar athafnir miðað við lyfjafræðilega verkun ofatumumabs. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur ofatumumabs þegar hæfni sjúklingsins til að framkvæma verk sem krefjast dómgreindar, hreyfi- og vitsmunalegrar færni er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggisupplýsingar

Heildaröryggisupplýsingar fyrir ofatumumab eru byggðar á upplýsingum frá 1.168 sjúklingum í klínískum rannsóknum á langvinnu eitilfrumuhvítblæði (sjá kafla 5.1). Af þeim voru 643 sjúklingar sem fengu meðferð með ofatumumabi einu sér (sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem var komið fram aftur eða var erfitt viðureignar) og 525 sjúklingar sem fengu meðferð með ofatumumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð (klórambúcil eða bendamústín eða flúdarabín og cyclofosfamíð).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum á meðferð með ofatumumabi einu sér og ofatumumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð, eru skráðar hér á eftir samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<u>MedDRA-flokkun eftir líffærum</u>	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Neðri öndunarferasýking (þ.m.t. lungnabólga), efri öndunarferasýking	Blóðsýking (þ.m.t. blóðsýking vegna daufkyrningafæðar og blóðsýkingarlost), herpesveirusýking, þvagferasýking	Sýking af lífrabólguveiru B og endurvirkjun hennar, ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð, blóðleysi	Daufkyrningafæð með hita, blóðflagnafæð, hvítornafæð	Kyrningahrap, storkukvilli, rauðkornabrestur, eitilfrumnafæð	

Ónæmiskerfi		Ofnæmi*	Bráðaofnæmis- viðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost)*	
Taugakerfi		Höfuðverkur*		
Efnaskipti og næring			Æxlislýsuheilkenni	
Hjarta		Hraðtaktur*	Hægtaktur*	
Æðar		Lágþrýstingur*, háþrýstingur*		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði*, hósti*	Berkjukrampar*, óþægindi fyrir brjósti*, verkir í munni og koki*, nefstífla*	Lungnabjúgur*, vefildisskortur*	
Meltingarfæri	Ógleði*, niðurgangur*		Teppa í smáþörmum	
Húð og undirhúð	Útbrot*	Ofsakláði*, kláði*, andlitsroði*		
Stoðkerfi og stoðvefur		Bakverkur*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti*, þreyta*	Cýtókínlosunarheilkenni*, kuldahrollur (þ.m.t. skjálfti)*, ofsviti*		
Áverkar og eitranir		Innrennslistengd viðbrögð*		
*Þessar aukaverkanir eru líklega af völdum ofatimumab í formi innrennslistengdra viðbragða og koma yfirleitt fram eftir að innrennsli er hafið og innan 24 klst. eftir að því lýkur (sjá kafla 4.4).				

Lýsing á völdum aukaverkunar

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá 1.168 sjúklingum sem fengu ofatimumab í klínískum rannsóknum á langvinnu eitilfrumuhvítblæði voru algengustu aukaverkanirnar innrennslistengd viðbrögð sem komu fram hjá 711 sjúklingum (61%) einhvern tíma meðan á meðferðinni stóð. Meirihluti innrennslistengdu viðbragðanna voru á stigi 1 eða stigi 2 í alvarleika. Sjö prósent sjúklinga fengu innrennslistengd viðbrögð af stigi ≥ 3 einhvern tíma meðan á meðferðinni stóð. Tvö prósent innrennslistengdra viðbragða leiddu til þess að meðferð var hætt. Engin dauðsföll urðu af völdum innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.4).

Sýkingar

Af þeim 1.168 sjúklingum, sem fengu ofatimumab í klínískum rannsóknum á langvinnu eitilfrumuhvítblæði, fengu 682 sjúklingar (58%) sýkingar. Þetta voru m.a. bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar. 268 (23%) af þessum 1.168 sjúklingum fengu sýkingar af stigi ≥ 3.65 (6%) af þessum 1.168 sjúklingum fengu banvæna sýkingu.

Daufkyrningafæð

Af þeim 1.168 sjúklingum sem fengu ofatumumab í klínískum rannsóknum fengu 420 sjúklingar (36%) aukaverkanir er tengdust fækkun daufkyrninga; 129 (11%) fengu alvarlega aukaverkun tengda fækkun daufkyrninga.

Í lykilrannsókninni á ómeðhöndluðu langvinnu eítílfrumuhvítblæði (OMB11091; ofatumumab ásamt klórambúcíli 217 sjúklingar, klórambúcíl eitt og sér 227 sjúklingar) var greint frá langvinnri daufkyrningafæð (skilgreindri sem daufkyrningafæð á stigi 3 eða 4 sem hafði ekki gengið til baka 24 til 42 dögum eftir síðasta skammt rannsóknarmeðferðar) hjá 41 sjúklingi (9%) (23 sjúklingar [11%] sem fengu meðferð með ofatumumabi og klórambúcíli, 18 sjúklingar [8%] sem fengu meðferð með klórambúcíli einu sér). Níu sjúklingar (4%) sem fengu meðferð með ofatumumabi og klórambúcíli og þrír sjúklingar sem fengu meðferð með klórambúcíli einu sér fengu síðbúna daufkyrningafæð (skilgreinda sem daufkyrningafæð á stigi 3 eða 4 sem byrjar að koma fram a.m.k. 42 dögum eftir síðustu meðferð). Í lykilrannsókninni (OMB110913; ofatumumab ásamt flúdarabíni og cyclofosfamíði 181 sjúklingur; flúdarabín og cyclofosfamíð 178 sjúklingar) hjá sjúklingum með endurkomio langvinnt eítílfrumuhvítblæði var greint frá langvinnri daufkyrningafæð hjá 38 (11%) sjúklingum (18 sjúklingar [10%] sem fengu meðferð með ofatumumabi ásamt flúdarabíni og cyclofosfamíði samanborið við 20 sjúklinga [11%] í hópnum sem fékk flúdarabín og cyclofosfamíð). Þrettán (7%) sjúklingar sem fengu meðferð með ofatumumabi í samsettri meðferð með flúdarabíni og cyclofosfamíði og 5 (3%) sjúklingar sem fengu meðferð með flúdarabíni og cyclofosfamíði fengu síðbúna daufkyrningafæð.

Hjarta og æðar

Áhrif endurtekinna skammta af Arzerra á QTc-bil voru metin í safngreiningu á þremur opnum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (N=85). Lenging yfir 5 msek kom fram á miðgildi/meðaltali QT/QTc-bila í safngreiningunni. Engar stórar breytingar á meðaltali QTc-bila (þ.e. >20 millisekúndur) komu fram. Enginn sjúklinganna var með lengingu á QTc >500 msek. Þéttiháð lenging á QTc kom ekki fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ekki hefur verið greint frá neinum tilfellum ofskömmtnar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfnrif

Flökkun eftir verkun: Æxlshemjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC10

Verkunarháttur

Ofatumumab er einstofna mannamótefni (IgG1) sem binst sértækt ákveðnum mótefnavakavísi (epitope) sem umlykur bæði litlu og stóru utanfrumulykkjur CD20-sameindarinnar. CD20-sameindin er fosfóprótein sem gengur í gegnum frumuhimnuna (transmembrane), tjáð á B-eítílfrumum frá B-forstigi til þroskaðrar B-eítílfrumu og á B-frumuæxlum. B-frumuæxlin eru m.a. langvinnt eítílfrumuhvítblæði, sem almennt tengist minni tjáningu CD20, og eitlaæxli sem ekki eru Hodgkins (þar sem >90% æsla eru með mikla CD20-tjáningu). CD20-sameindin er ekki losuð af yfirborði frumunnar og ekki innleidd (internalised) eftir bindingu mótefna.

Binding ofatumumabs við mótefnavísinn næst himnu CD20-sameindarinnar örvar nýliðun og virkjun komplement-kerfisins við yfirborð frumunnar, sem veldur komplementháðri eiturverkun á frumur og leiðir til sundrunar æxlisfrumna. Sýnt hefur verið fram á að ofatumumab örvar umtalsvert sundrun frumna með verulega mikla tjáningu komplement-varnarsameinda. Ofatumumab hefur einnig reynst örva sundrun frumna, bæði frumna með litla og mikla CD20-tjáningu og frumna með ónæmi fyrir rituximabi. Að auki gerir binding ofatumumabs nýliðun náttúrlegra drápsfrumna mögulega, sem örvar frumudauða fyrir tilstilli mótefnaháðra, frumumiðlaðra eiturverkana á frumur.

Lyfhrif

B-frumur í útæðablóði fækkaði eftir fyrsta innrennsli ofatumumabs hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma. Hjá öllum sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði leiddi ofatumumab til hraðrar og mikillar fækkunar B-frumna hvort sem lyfið var gefið eitt sér eða í samsetningu.

Þegar ofatumumab var gefið eitt og sér hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð, var miðgildi fækkunar B-frumna 22% eftir fyrsta innrennsli og 92% við átunda vikulega innrennslið. Fjöldi B-frumna í útæðablóði hélst lítill það sem eftir var meðferðarinnar hjá flestum sjúklingunum og hélst undir upphafsgildi í allt að 15 mánuði eftir síðasta skammtinn hjá sjúklingum sem svöruðu.

Þegar ofatumumab var gefið í samsetningu með klórambúcíli hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hafði verið meðhöndlað áður, var miðgildi fækkunar B-frumna eftir fyrstu lotuna 94% og >99%. Að 6 mánuðum liðnum eftir síðasta skammt var miðgildi fækkunar B-frumna >99%.

Þegar ofatumumab var gefið í samsetningu með flúdarabíni og cyclofosfamíði hjá sjúklingum með endurkomið langvinnt eítílfrumuhvítblæði, var miðgildi fækkunar frá upphafsgildi 60% eftir fyrsta innrennslið og fullkominni fækkun (100%) var náð eftir 4 lotur.

Mótefnamyndun

Mótefnamyndun vegna lyfjapróteina eins og ofatumumabs er hugsanleg. Sýni úr sermi yfir 1.000 sjúklinga í klínísku áætluninni fyrir langvinnt eítílfrumuhvítblæði voru prófuð fyrir ofatumumab-mótefnum meðan á meðferð, sem varði frá 8 vikum til 2 ára, stóð yfir og eftir að henni lauk. Myndun ofatumumab-mótefna sást hjá minna en 0,5% sjúklinga með langvinnt eítílfrumuhvítblæði eftir meðferð með ofatumumabi.

Verkun og öryggi

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hafði verið meðhöndlað áður

Í OMB110911 (slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum) var verkun Arzerra metin við notkun ásamt klórambúcíli samanborið við klórambúcíl eitt sér, hjá 447 sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eítílfrumuhvítblæði, þar sem meðferð byggð á flúdarabíni var ekki talin henta (t.d. vegna háa aldurs eða annarra sjúkdóma), með virkan sjúkdóm og ábendingu fyrir meðferð. Sjúklingar fengu annaðhvort Arzerra með innrennsli í bláæð mánaðarlega (lota 1: 300 mg á degi 1 og 1000 mg á degi 8, síðari lotur: 1000 mg á degi 1 á 28 daga fresti) ásamt klórambúcíli (10 mg/m² til inntöku daga 1-7 á 28 daga fresti) eða klórambúcíl eitt sér (10 mg/m² til inntöku daga 1-7 á 28 daga fresti). Sjúklingar fengu meðferð að lágmarki í 3 mánuði fram að bestu svörun eða að hámarki í 12 lotur. Miðgildi aldurs var 69 ár (á bilinu 35 til 92 ár), 27% sjúklinga voru ≥75 ára, 63% voru karlar og 89% voru hvítir. Miðgildi samkvæmt CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) var 9 og 31% sjúklinga var með CIRS-G >10. Miðgildi kreatínínúthreinsunar (CrCl), metið með Cockcroft-Gault-formúlunni, var 70 ml/mín. og 48% sjúklinga voru með CrCl <70 ml/mín. Sjúklingar með 0 til 2 samkvæmt færnikvarða ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) voru skráðir til þátttöku í rannsókninni og 91% var með 0 eða 1 samkvæmt færnikvarða ECOG. U.þ.b. 60% sjúklinganna fengu 3 - 6 lotur af Arzerra og 32% fengu 7 - 12 lotur. Miðgildi lotufjölda hjá sjúklingum var 6 (heildarskammtur af Arzerra 6300 mg).

Meginendapunkturinn var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms, samkvæmt mati blindaðrar óháðarar matsnefndar (Independent Review Committee (IRC)) sem notaði uppfærðar alþjóðlegar leiðbeiningar (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines (2008)). Heildarsvörunarhlutfall, þ.m.t. fullkomin svörun, var einnig metin af óháðri matsnefnd samkvæmt IWCLL-leiðbeiningum frá árinu 2008.

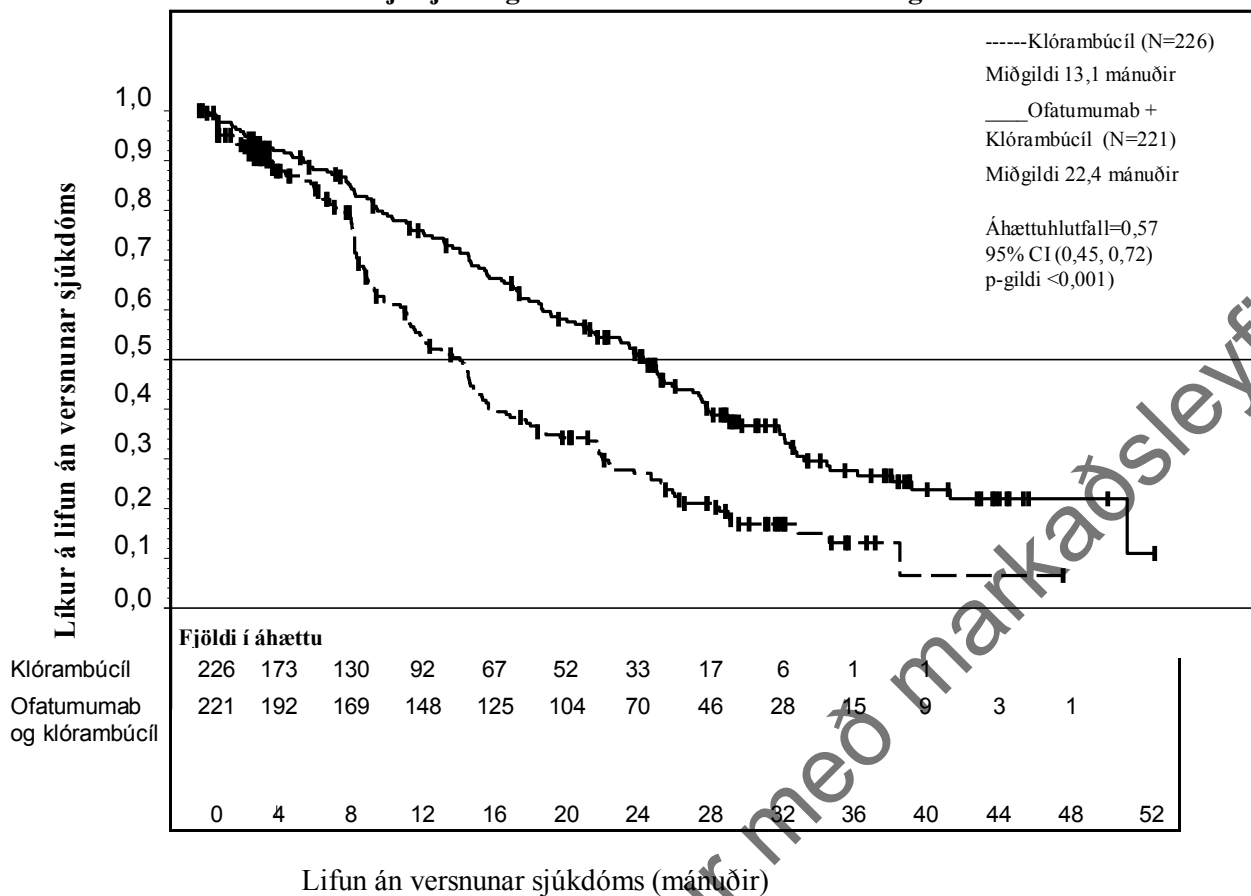
Tölfræðilega marktækur bati kom fram við notkun Arzerra samhliða klórambúcíli (71%) hvað varðar miðgildi fyrir lifun án versunar sjúkdóms, samanborið við klórambúcíl eitt sér (HR: 0,57; 95% CI: 0,45; 0,72) (sjá töflu 1 og mynd 1). Ávinningur í lifun án versunar sjúkdóms kom fram hjá öllum sjúklingum þegar Arzerra var notað samhliða, einnig þeim sem voru með líffræðilega áhættuþætti sem gerðu horfur slæmar (svo sem 17p- eða 11q-úrfellingu, óstökkbreytt IGHV, $\beta 2M > 3.500 \mu g/l$ og ZAP-70-tjáningu).

Tafla 1. Yfirlit yfir lifun án versunar sjúkdóms fyrir Arzerra ásamt klórambúcíli samanborið við klórambúcíl, gegn áður ómeðhöndluðu langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Megin- og undirhópagreiningar á lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati óháðrar nefndar (IRC), mánuðir	Klórambúcíl (N=226)	Arzerra og klórambúcíl (N=221)
Miðgildi, allir sjúklingar	13,1	22,4
95% CI	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Áhættuhlutfall	0,57 (0,45; 0,72)	
P-gildi	p < 0,001	
Aldur ≥ 75 ár (n=119)	12,2	23,8
Annar sjúkdómur 0 eða 1 (n=126)	10,9	23,0
Aðrir sjúkdómar 2 eða fleiri (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/mín (n=214)	10,9	23,1
CrCl ≥ 70 ml/mín (n=227)	14,5	22,1
17p- eða 11q-úrfelling (n=90)	7,9	13,6
IGHV stökkbreyting ($\leq 98\%$) (n=177)	12,2	30,5
IGHV óstökkbreytt ($\geq 98\%$) (n=227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3.500 \mu g/l$ (n=109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3.500 \mu g/l$ (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 jákvætt (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 hlutlaust (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 neikvætt (n=100)	13,8	25,6
IGHV stökkbreytt & ZAP-70 neikvætt (n=60)	10,5	náðist ekki
IGHV stökkbreytt & ZAP-70 jákvætt (n=35)	7,9	27,2
IGHV óstökkbreytt & ZAP-70 neikvætt (n=27)	16,7	16,2
IGHV óstökkbreytt & ZAP-70 jákvætt (n=122)	11,2	16,2
Skammstafanir: $\beta 2M$ = beta-2-míkróglóbúlín, CI = öryggisbil, CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CrCl = kreatínínúthreinsun, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV = Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IRC = óháð nefnd (Independent Review Committee), N = fjöldi, ZAP = Zeta-Chain-associated protein kinase 70.		

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá þýði einstaklinga sem ekki eru af hvítum kynþætti og þeim sem eru með 2 á ECOG færnikvarða.

Mynd 1. Kaplan-Meier-áætlanir fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, samkvæmt mati óháðrar nefndar hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eítílfrumuhvítblæði



Tafla 2. Yfirlit yfir aðrar niðurstöður fyrir notkun Arzerra ásamt klórambúcíli samanborið við klórambúcíl, gegn áður ómeðhöndluðu langvinnu eítílfrumuhvítblæði

Aðrar niðurstöður samkvæmt mati óháðrar nefndar (IRC-Assessed Secondary Outcome)	Klórambúcil (N=226)	Arzerra og klórambúcil (N=221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
P-gildi	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR með neikvæðu MRD (% af CR)	0	37
Tímalengd svörunar, miðgildi, allir sjúklingar, mánuðir	13,2	22,1
95% CI	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
P-gildi	p<0,001	
Skammstafanir: CI = öryggisbil, CR = fullkomin svörun, MRD = lágmarkssjúkdómsleifar, N = fjöldi, ORR = heildarsvörunarhlutfall		

Í rannsókn OMB115991 var lagt mat á verkun Arzerra ásamt bendamústíni hjá 44 sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki var talið viðeigandi að meðhöndla með flúdarabíni. Sjúklingar fengu Arzerra með mánaðarlegu innrennsli í bláæð (lota 1: 300 mg á degi 1 og 1000 mg á degi 8; síðari lotur: 1000 mg á degi 1 á 28 daga fresti) ásamt bendamústíni í bláæð, 90 mg/m² daga 1 og 2 á 28 daga fresti. Sjúklingar fengu meðferð í að hámarki 6 lotur. Miðgildi lotufjölda var 6 (heildarskammtur af Arzerra var 6300 mg).

Meginendapunkturinn var heildarsvörunarhlutfall metið af rannsóknarlækni samkvæmt IWCLL-leiðbeiningunum 2008.

Niðurstöður þessarar rannsóknar sýna að Arzerra ásamt bendamústíni er virk meðferð með 95% heildarsvörunarhlutfall (95% CI: 85; 99) og 43% fullkomna svörun. Meira en helmingur sjúklinga (56%) með fullkomna svörun var MRD-neikvæður við lok rannsóknarmeðferðarinnar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um Arzerra ásamt bendamústíni eða klórambúcíli samanborið við meðferð sem byggir á rituximabi, svo sem rituximab ásamt klórambúcíli. Ávinningur af svo nýrri samsetningu, fram yfir meðferð sem byggir á rituximabi, er því ekki þekktur.

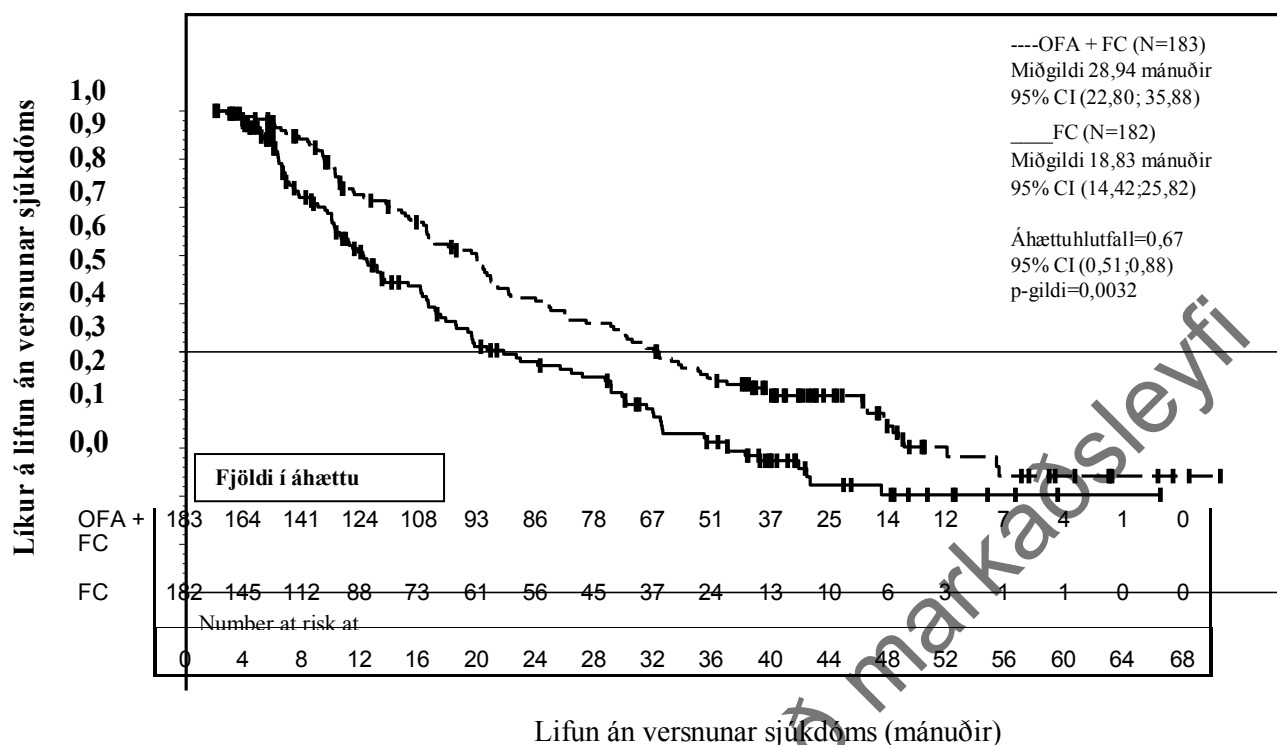
Endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Rannsóknin OMB110913 (slembuð, opin, fjölsetra rannsókn með samsíða örmum) lagði mat á verkun ofatumumabs í samsettri meðferð með flúdarabíni og cyclofosfamíði samanborið við flúdarabín og cyclofosfamíð hjá 365 sjúklingum með endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði (skilgreint sem sjúklingur sem hefur fengið a.m.k. eina fyrri meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði og hefur áður náð fullkomnu eða að hluta sjúkdómshléi/svörun, en eftir sex eða fleiri mánuði sýnt einkenni versunar sjúkdóms). Einkenni sjúkdóms í upphafi og lífmerki sem spá fyrir um batahorfur voru í jafnvægi milli meðferðarhópa og dæmigerð fyrir sjúklinga sem voru með endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 61 ár (bil: 32 til 90 ára, 7% voru 75 ára eða eldri). 60% voru karlar og 16%, 55% og 28% sjúklinga voru á Binet stigi A, B og C, í sömu röð. Meirihluti sjúklinga (81%) hafði áður fengið 1-2 tegundir meðferða (af þeim höfðu u.þ.b. 50% fengið 1 fyrri meðferð) og 21% sjúklinga hafði fengið rituximab áður. Miðgildi CIRS skors var 7 (bil: 4 til 17), 36% sjúklinga var með CrCL <70 ml/mín, 93% sjúklinga var með 0 eða 1 samkvæmt ECOG færnikvarða. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá misleitu þýði einstaklinga sem ekki eru af hvítum kynþætti og þeim sem eru með 2 á ECOG færnikvarða.

Sjúklingar fengu ofatumumab sem innrennsli í bláæð (lota 1:300 mg á degi 1 og 1000 mg á degi 8; síðari lotur: 1000 mg á degi 1 á 28 daga fresti). Um það bil 90% sjúklinga fengu 3-6 lotur af ofatumumabi og 66% luku 6 lotum.

Meginendapunkturinn, lifun án versunar sjúkdóms, samkvæmt mati blindaðrar óháðrar matsnefndar (IRC) sem notaði uppfærðar alþjóðlegar leiðbeiningar (updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines (2008)) var framlengdur hjá hópnum sem fékk ofatumumab ásamt flúdarabíni-cyclofosfamíði (OFA+FC) borið saman við hópinn sem fékk flúdarabín-cyclofosfamíð (FC) (28,9 mánuðir á móti 18,8 mánuðum; áhættuhlutfall: 0,67, 95% CI: 0,51-0,88, $p=0,0032$) sem leiddi til 10 mánaða bætingar í miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (sjá mynd 2). Lifun án versunar sjúkdóms, byggt á mati á hverjum stað (rannsakandi), var í samræmi við meginendapunkt og leiddi til ~11 mánaða bætingar á miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (OFA+FC 27,2 mánuðir á móti 16,8 mánuðum fyrir FC; áhættuhlutfall=0,66 (95% CI: 0,51, 0,85, $p=0,0009$).

Mynd 2. Kaplan-Meier-áætlanir fyrir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði



Heildarsvörunarhlutfallið var einnig metið af óháðri matsnefnd (IRC) sem notaði uppfærðu alþjóðlegu leiðbeiningarnar (2008 NCI-WG guidelines). Heildarsvörunarhlutfallið var hærra fyrir hópinn sem fékk OFA+FC en hópinn sem fékk FC (84% á móti 68%, $p=0,0003$). Miðgildistími að næstu meðferð var lengri fyrir hópinn sem fékk OFA+FC en fyrir hópinn sem fékk FC (48,1 mánuður á móti 40,1 mánuður; áhættuhlutfall: 0,73; 95% CI: 0,51-1,05). Miðgildistími að versnun sjúkdóms var lengri fyrir hópinn sem fékk OFA+FC en fyrir hópinn sem fékk FC (42,1 mánuður á móti 26,8 mánuðum; áhættuhlutfall: 0,63; 95% CI: 0,45-0,87).

Með miðgildi eftirfylgni u.þ.b. 34 mánuði, var greint frá 67 dauðsföllum (37%) hjá hópnum sem fékk OFA+FC og 69 dauðsföllum (38%) hjá hópnum sem fékk FC. Heildarlifunarniðurstöðurnar sýndu áhættuhlutfall=0,78 (56,4 mánuðir á móti 45,8 mánuðir fyrir hópinn sem fékk OFA+FC á móti hópnum sem fékk FC; 95% CI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð

223 sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem svarar ekki meðferð, fengu Arzerra sem einlyfjameðferð (rannsókn Hx-CD20-406). Miðgildi aldurs sjúklinga var 64 ár (á bilinu: 41 til 87 ára), karlar (73%) og hvítir (96%) voru í meirihluta. Miðgildi fyrri meðferða sjúklinga var 5, þ.m.t. rituximab (57%). Af þessum 223 sjúklingum voru 95 með sjúkdóm sem meðferð með flúdarabíni og alemtuzumabi hafði ekki ráðið við (skilgreint sem skortur á a.m.k. hlutasvörun við meðferð með flúdarabíni eða alemtuzumabi eða versnun sjúkdómsins innan 6 mánaða frá því að síðasti skammtur af flúdarabíni eða alemtuzumabi var gefinn). Upplýsingar um frumulitninga í upphafi (FISH) lágu fyrir hjá 209 sjúklingi. 36 sjúklingar voru með eðlilega kjarngerð og litningafrávik greindust hjá 174 sjúklingum; af þeim voru 47 sjúklingar með 17p-brottfall, 73 sjúklingar með 11q-brottfall, 23 sjúklingar með 12q-prístæðu og 31 sjúklingur með 13q-brottfall sem eina frávikidið.

Heildarsvörunarhlutfall var 49% hjá hópnum sem svaraði ekki flúdarabíni og alemtuzumabi (sjá samantekt á upplýsingum um verkun í töflu 3). Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með rituximabi áður, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða samhliða öðrum lyfjum, svöruðu meðferð með Arzerra í svipaðri tíðni og þeir sem ekki höfðu fengið meðferð með rituximabi áður.

Tafla 3. Samantekt yfir svörun við Arzerra hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem svaraði ekki meðferð

(Megin)endapunktur ¹	Sjúklingar sem svöruðu ekki flúdarabíni og alemtuzumabi n=95
Heildarsvörunarlutfall Svara meðferð, n (%) 99% CI (%)	47 (49) 39; 60
Svörunarlutfall hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með rituximabi áður Svara meðferð, n (%) 95% CI (%)	25/56 (45) 31; 59
Svörunarlutfall hjá sjúklingum með litningafrávik 17p-brottfall Svara meðferð, n (%) 95% CI (%) 11q-brottfall Svara meðferð, n (%) 95% CI (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Miðgildi heildarlifunar Mánuðir 95% CI	13,9 9,9; 18,6
Lifun án versnunar sjúkdóms Mánuðir 95% CI	4,6 3,9; 6,3
Miðgildi svörunartíma Mánuðir 95% CI	5,5 3,7; 7,2
Miðgildi tíma að næstu meðferð við langvinnt eitilfrumuhvítblæði Mánuðir 95% CI	8,5 7,2; 9,9
¹ Heildarsvörun var metin af óháðri svörunarnefnd samkvæmt leiðbeiningum NCI-WG (National Cancer Institute Working Group) frá 1996 fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði.	

Einnig var sýnt fram á framfarir með þáttum svörunarviðmiða NCI-WG. Þær voru m.a. framfarir er tengdust almennum einkennum, eitlastækkunum, innýflaofvexti, eða frumnafæð (sjá töflu 4).

Tafla 4. Samantekt yfir klínískan bata í að lágmarki 2 mánuði hjá einstaklingum með frávik í upphafi og sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð

Endapunktur verkunar eða blóðgildi ^a	Sjúklingar með ávinning/sjúklingar með frávik í upphafi (%)
	Sjúklingar sem svöruðu ekki flúðarabíni og alemtuzumabi
Fjöldi dauðfyrninga ≥50% fækkun Afturhvarf til eðlilegra gilda ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Almenn einkenni hverfa alveg ^b	21/47 (45)
Eitlastækkanir ^c ≥50% bati Eitlastækkanir hverfa alveg	51/88 (58) 17/88 (19)
Miltisstækkun ≥50% bati Miltisstækkun hverfur alveg	27/47 (57) 23/47 (49)
Lifrarstækkun ≥50% bati Lifrarstækkun hverfur alveg	14/24 (58) 11/24 (46)
Blóðrauði <11 g/dl í upphafi til >11 g/dl eftir að meðferð hefst	12/49 (24)
Fjöldi blóðflagna $\leq 100 \times 10^9/l$ í upphafi til >50% aukning eða $> 100 \times 10^9/l$ eftir að meðferð hefst	19/50 (38)
Dauðfyrningar $< 1 \times 10^9/l$ í upphafi til $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Undanskilur komur sjúklinga frá degi fyrstu blóðgjafar, meðferð með erytrópóietíni, eða meðferð með vaxtarþáttum. Hjá sjúklingum sem vantaði upplýsingar um grunnildi, voru niðurstöður úr síðustu skimun/óskipulögðu komu framreiknaðar að grunnildi. ^b Almenn einkenni (hiti, nætursviti, þreyta, þyngdartap) skilgreind sem alveg horfin ef öll einkenni sem til staðar voru í upphafi ganga til baka. ^c Eitlastækkanir mældar samkvæmt SPD (sum of the products of greatest diameters) með læknisskoðun.	

Arzerra var einnig gefið hópi sjúklinga (n=112) með miklar eitlastækkanir (skilgreint sem a.m.k. einn eitill >5 cm), sem svaraði heldur ekki flúðarabíni. Heildarsvörunarhlutfall hjá þessum hópi var 43% (95,3% CI: 33, 53). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 5,5 mánuðir (95% CI: 4,6, 6,4) og miðgildi heildarlifunar 17,4 mánuðir (95% CI: 15,0, 24,0). Svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með rituximabi var 38% (95% CI: 23, 61). Þessir sjúklingar fengu einnig sambærilegan klínískan bata hvað varðar endapunkta verkunar og blóðgildi og sjúklingar sem hvorki svöruðu flúðarabíni né alemtuzumabi.

Til viðbótar fékk hópur sjúklinga (n=16) sem þoldi ekki/hentaði ekki meðferð með flúðarabíni og/eða þoldi ekki meðferð með alemtuzumabi, meðferð með Arzerra. Heildarsvörunarhlutfall í þeim hópi var 63% (95,3% CI: 35, 85).

Opin, tveggja arma, slembuð rannsókn (OMB114242), þar sem einlyfjameðferð með Arzerra (n=79) var borin saman við aðra meðferð að vali læknis (n=43), var gerð hjá sjúklingum með fyrirferðarmikið, langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem ekki svaraði meðferð með flúðarabíni og a.m.k. 2 fyrri meðferðir höfðu ekki borið árangur (n=122). Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram á meginendapunktum, samkvæmt mati óháðrar nefndar á lifun án versnunar sjúkdóms (5,4 á móti 3,6 mánuðum, HR=0,79, p=0,27). Lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með Arzerra var sambærileg og sást í einlyfjameðferð með Arzerra í rannsókn Hx-CD20-406.

Rannsókn á skammtasviði (Hx-CD20-402) var gerð hjá 33 sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem hafði tekið sig upp aftur eða var erfitt viðureignar. Miðgildi aldurs sjúklinga var 61 ár (á bilinu: 27 til 82 ára), meirihlutinn var karlar (58%) og allir voru hvítir. Meðferð með Arzerra (þegar það var gefið sem 4 vikuleg innrennsli), leiddi til 50% hlutlægs svörunarhlutfalls hjá hópnum sem fékk hæsta skammtinn (1. skammtur: 500 mg; 2., 3., og 4. skammtur: 2000 mg) og fól í sér 12 hlutasvaranir og eina hlutasvörun með hnútum (nodular partial response). Í hópnum sem fékk hæstu skammtana var miðgildi tíma að versnun sjúkdóms 15,6 vikur (95% CI: 15; 22,6) við heildargreiningu á þýðinu og 23 vikur (CI: 20; 31) hjá þeim sem svöruðu meðferð. Tímalengd svörunar var 16 vikur (CI: 13; 19) og tími að næstu meðferð við langvinnu eítílfrumuhvítblæði var 52,4 vikur (CI: 36,9 - ekki hægt að áætla).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Arzerra við langvinnu eítílfrumuhvítblæði, hjá öllum undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Í heildina voru lyfjahvörf ofatumumabs sambærileg þegar það var notað við öllum ábendingum, hvort sem það var gefið eitt og sér eða í samsetningu með flúdarabíni og cyclofosfamíði eða klórambúcíli. Ofatumumab hafði ólínuleg lyfjahvörf sem tengist minnkaðri úthreinsun þess með tímanum.

Frásög

Arzerra er gefið með innrennsli í bláæð; því er ekki um frásög að ræða.

Dreifing

Dreifingarrúmmál ofatumumabs er lítið, meðalgildi fyrir Vss eru á bilinu frá 1,7 til 8,1 l yfir rannsóknir, skammtastærðir og númer innrennsli.

Umbrot

Ofatumumab er prótein og umbrotsferillinn sem gert er ráð fyrir er sundrun í lítil peptíð og einstakar aminosýrur, fyrir tilstilli próteinsundrandi ensíma sem eru alls staðar. Hefðbundnar rannsóknir á umbrotum hafa ekki verið gerðar.

Brotthvarf

Brotthvarf ofatumumabs verður eftir tveimur leiðum: ósértæk leið, eins og fyrir aðrar IgG-sameindir og sértæk leið sem tengist bindingu við B-frumur. Hröð og stöðug fækkun CD20+ B-frumna varð eftir fyrsta innrennsli ofatumumabs, sem skildi eftir færri CD20+-frumur fyrir mótefnið til að bindast við í innrennslinum sem á eftir komu. Þetta leiddi til þess að úthreinsun ofatumumabs var minni og $t_{1/2}$ verulega lengri eftir síðari innrennslin en eftir upphaflega innrennslið; við endurtekin vikuleg innrennsli, jukust AUC og C_{max} -gildi fyrir ofatumumab meira en uppsöfnunin sem reiknað var með á grundvelli upplýsinga eftir fyrsta innrennslið.

Aðal lyfjahvarfabreytur ofatumumabs gefið eitt og sér eða í samsetningu eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5 Lyfjahvarfabreytur ofatumumabs (margfeldismeðaltal)

Þýði (meðferð)	Skammta- áætlun	Lota ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.klst./ml)	CL (ml/klst.)	t _½ (dagar)
Langvinnt eitolfrumuhvítblæði sem svaraði ekki meðferð (ofatumumab)	1. innrennsli (300 mg)	Lota 1	61,4			
	2000 mg: 8 vikuleg innrennsli síðan 4 mánaðarleg innrennsli	12. skammtur	827	166.000	12,1	11,5
Áður ómeðhöndlaðir sjúklingar (ofatumumab + klórambúcil)	1. innrennsli (300 mg)	Lota 1	51,8	2.620		
	1000 mg mánaðarleg innrennsli	Lota 4	285	65.100	15,4	18,5
Endurkomið langvinnt eitolfrumuhvítblæði (ofatumumab + flúdarabín og cyclofosfamíð)	1. innrennsli (300 mg)	Lota 1	61,4	3.560		
	1000 mg á 8. degi í lotu 1 síðan 1000 mg mánaðarleg innrennsli	Lota 4	313	89.100	11,2	19,9

(¹) Lota sem lyfjahvarfabreytur eru sýndar fyrir í þessari töflu.

C_{max}: hámarksþéttni ofatumumabs við lok innrennslis, AUC: útsetning fyrir ofatumumabi á tímabili lyfjagjafar, CL: úthreinsun ofatumumabs eftir marga skammta, T_½: lokahelmingunartími
Tölur námundaðar að þremur marktækum tölustöfum

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Aldur reyndist ekki marktækur þáttur í lyfjahvörfum ofatumumabs í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í rannsóknum hjá sjúklingum á aldrinum 21 árs til 86 ára.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

Kyn

Kyn hafði væg áhrif (12%) á dreifingarrúmmál ofatumumabs í miðhólfi í þýðisgreiningu á rannsóknum, þar sem hærri gildi fyrir C_{max} og AUC komu fram hjá konum (41% sjúklinganna í þessari greiningu voru karlar og 52% voru konur); þessi áhrif eru ekki talin hafa klíniska þýðingu og engin skammtaaðlögun er ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

Reiknuð kreatínínúthreinsun í upphafi reyndist ekki mikilvægur þáttur í lyfjahvörfum ofatumumabs í þýðisgreiningu á rannsóknum hjá sjúklingum með reiknuð gildi fyrir kreatínínúthreinsun á bilinu 26 til 287 ml/mín. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð við væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun >30 ml/mín). Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín).

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif skertrar lifrastarfsemi. IgG1-sameindum, svo sem ofatumumabi er sundrað fyrir tilstilli próteinsundrandi ensíma sem eru alls staðar, ekki eingöngu í lifrarvef, því er ólíklegt að breytingar á lifrastarfsemi hafi einhver áhrif á brotthvarf ofatumumabs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Gjöf í bláæð og undir húð hjá öpum leiddi til fækkunar B-frumna í útæðum og eitlavef eins og búist var við, án neinna tengdra eiturverkana. Eins og gert var ráð fyrir kom fram skerðing á vessabundinni IgG-ónæmissvörun við krabbameinsmótefnavaka (keyhole limpet haemocyanin), en engin áhrif á síðbúin ofnæmisviðbrögð. Í nokkrum dýrum kom fram aukin eyðing rauðra blóðkorna, sem talin er vera vegna þess að mótefni apanna gegn lyfinu húðaði rauðu blóðkornin. Samsvarandi aukning í fjölda netfrumna kom fram hjá þessum öpum, sem benti til endurmyndandi svörunar í beinmergnum.

Gjöf ofatumumabs í bláæð hjá ungafullum cynomolgusöpum, 100 mg/kg einu sinni í viku frá degi 20 til dags 50 á meðgöngunni, leiddi ekki til eiturverkana á móður eða föstur, eða olli vansköpunum. Við lok líffæramyndunar (dagur 48 á meðgöngu) samsvaraði útsetning fyrir ofatumumabi (AUC_{0-48}) til 0,46 til 3,6 sinnum útsetningar hjá mönnum eftir áttunda innrennslið af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn sem er 2000 mg. Á 100. degi meðgöngu, kom fram fækkun B-frumna, sem tengist lyfjafræðilegri verkun ofatumumabs, í blóði úr naflastreng og vefjasýni úr milta hjá föstrinu. Þyngd milta minnkaði um u.þ.b. 15% hjá hópnum sem fékk lágan skammt og u.þ.b. 30% hjá hópnum sem fékk háan skammt, borið saman við viðmiðunargildi. Rannsóknir á þroska fyrir og eftir fæðingu hafa ekki verið gerðar. Því hefur ekki verið sýnt fram á bata eftir fæðingu.

Þar sem ofatumumab er einstofna mótefni, hafa ekki verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum ofatumumabs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Argínín
Natríumasetat (E262)
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80 (E433)
Tvínatríumedetat (E386)
Saltsýra (E507) (til stillingar á sýrustigi)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Hettuglas
3 ár.

Þynnt innrennslislyf, lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 48 klst. við stofuhita (lægrí hita en 25°C).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutímar og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2-8°C nema blöndun/þynning hafi farið fram með smitgát við gildaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Arzerra 100 mg innrennslisþykkni, lausn

Glær hettuglös úr gleri af tegund I, með brómóbútýlgúmmítappa og álhettu, sem innihalda 5 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Arzerra fæst í pakkingum með 3 hettuglösum.

Arzerra 1000 mg innrennslisþykkni, lausn

Glær hettuglös úr gleri af tegund I, með brómóbútýlgúmmítappa og álhettu, sem innihalda 50 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Arzerra fæst í pakkingum með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynning

Arzerra innrennslisþykkni, lausn inniheldur ekki rotvarnarefni; þynning skal því gerð með smitgát. Þynntu innrennslislausnina verður að nota innan 24 klst. frá blöndun. Farga skal ónotaðri lausn að þessum tíma liðnum.

Áður en Arzerra er þynnt

Athugið hvort Arzerra þykknið inniheldur agnir eða er upplitað áður en það er þynnt. Ofatumumab skal vera litlaus til fölgul lausn. Ekki má nota Arzerra þykknið ef það er upplitað.

Ekki hrista ofatumumab-hettuglasið við þessa skoðun.

Hvernig þynna á lausnina fyrir innrennslis

Arzerra þykknið verður að þynna með smitgát í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyfi, áður en það er gefið.

Arzerra 100 mg innrennslisþykkni, lausn

300 mg skammtur: Notið 3 hettuglös (15 ml alls, 5 ml í hverju hettuglasi)

- Dragið upp og fargið 15 ml úr 1.000 ml poka af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyfi;
- Dragið 5 ml af ofatumumabi úr hverju af hettuglösunum 3 og dælið inn í 1.000 ml pokann;
- Ekki hrista. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokanum varlega.

Arzerra 1000 mg innrennslisþykkni, lausn

1000 mg skammtur: Notið 1 hettuglas (50 ml alls, 50 ml í hverju hettuglasi)

- Dragið upp og fargið 50 ml úr 1.000 ml poka af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyfi;
- Dragið 50 ml af ofatumumabi úr hettuglasinu og dælið inn í 1.000 ml pokann;
- Ekki hrista. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokanum varlega.

2000 mg skammtur: Notið 2 hettuglós (100 ml alls, 50 ml í hverju hettuglasi)

- Dragið upp og fargið 100 ml úr 1.000 ml poka af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf;
- Dragið 50 ml af ofatimumabi úr hvoru af hettuglösunum 2 og dælið inn í 1.000 ml pokann;
- Ekki hrista. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokanum varlega.

Hvernig gefa á þynntu lausnina

Arzerra má ekki gefa með hraðri inndælingu í bláæð. Gefa skal lyfið með dælu fyrir innrennsli í bláæð.

Ljúka skal innrennslinu innan 24 klst. eftir blöndun. Fargið ónotaðri lausn að þessum tíma liðnum.

Arzerra má ekki blanda við eða gefa sem innrennsli með öðrum lyfjum eða innrennslistausnum. Skolið línuna fyrir og eftir gjöf ofatimumabs með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf til að forðast þetta.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður og endurkomnið langvinnt eítílfrumuhvítblæði

Fyrsta innrennsli skal gefa á 4,5 klst. (sjá kafla 4.2), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Ef fyrsta innrennslinu var lokið án alvarlegra aukaverkana skal gefa innrennslin sem eftir eru með 1000 mg á 4 klst. (sjá kafla 4.2), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun. Ef fram koma aukaverkanir tengdar innrennsli skal stöðva innrennslið og hefja aftur þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt (sjá frekari upplýsingar í kafla 4.2).

Innrennsliáætlun

Tími eftir að innrennsli hefst (mínútur)	1. innrennsli	Síðari innrennsli*
	Innrennslishraði (ml/klst.)	Innrennslishraði (ml/klst.)
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
*Ef fyrri innrennsli var lokið án alvarlegra innrennslistengdra aukaverkana. Ef einhverjar innrennslistengdar aukaverkanir sjást skal gera hlé á innrennslinu og hefja að nýju þegar ástand sjúklingsins er stöðugt (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins).		

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem svaraði ekki meðferð

Fyrsta og ánað innrennsli skulu gefin á 6,5 klst. (sjá kafla 4.2), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Ef seinna innrennslinu var lokið án alvarlegra aukaverkana, skal gefa innrennslin sem eftir eru (3-12) á 4 klst. (sjá kafla 4.2), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun. Ef fram koma aukaverkanir tengdar innrennsli skal stöðva innrennslið og hefja aftur þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt (sjá frekari upplýsingar í kafla 4.2).

Innrennslisáætlun

Tími eftir að innrennsli hefst (mínútur)	1. og 2. innrennsli	3* til 12 innrennsli*
	Innrennslishraði (ml/klst.)	Innrennslishraði (ml/klst.)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121+	200	400
*Ef öðru innrennsli er lokið án alvarlegra innrennslitengdra aukaverkana. Ef einhverjar innrennslitengdar aukaverkanir sjást skal gera hlé á innrennslinu og hefja að nýju þegar ástand sjúklingsins er stöðugt (sjá kafla 4.2).		

Ef einhverjar aukaverkanir koma fram skal draga úr innrennslishraða (sjá kafla 4.2).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Arzerra 100 mg innrennslisþykkni, lausn

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg innrennslisþykkni, lausn

EU/1/10/625/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. febrúar 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIDENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIDENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á. AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD-lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfi er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Arzerra 100 mg innrennslisþykkni, lausn
ofatumumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml inniheldur 20 mg ofatumumab.
Hvert hettuglas inniheldur 100 mg ofatumumab í 5 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: argínín, natriumasetat (E262), natriumklóríð, pólýsorbat 80 (E433),
tvínatriumedetat (E386), saltsýra (E507), vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

100 mg/5 ml

3 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/625/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Arzerra 100 mg sæft þykkni
ofatumumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Arzerra 1000 mg innrennslisþykkni, lausn
ofatumumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml inniheldur 20 mg ofatumumab.
Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg ofatumumab í 50 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: argínín, natríumasetat (E262), natríumklóríð, pólýsorbit 80 (E433),
tvínatríumedetat (E386), saltsýra (E507), vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

1000 mg/50 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/625/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Arzerra 1000 mg sæft þykkni
ofatumumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1000 mg/50 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Arzerra 100 mg innrennslisþykknir, lausn Arzerra 1000 mg innrennslisþykknir, lausn ofatumumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Arzerra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Arzerra
3. Hvernig gefa á Arzerra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Arzerra
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Arzerra og við hverju það er notað

Arzerra inniheldur ofatumumab, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast einstofna mótefni.

Arzerra er notað gegn langvinnu eitilfrumuhvítblæði. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði er krabbamein í blóði sem hefur áhrif á tegund hvíttra blóðkorna sem kallast eitilfrumur. Eitilfrumurnar fjölga sér of hratt og lifa of lengi, þannig að of mikið er af þeim í blóði þínu. Sjúkdómurinn getur einnig haft áhrif á önnur líffæri í líkama þínum. Mótefnið í Arzerra þekkir efni á yfirborði eitilfrumnanna og veldur því að eitilfrumurnar deyja.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Arzerra

Ekki má gefa þér Arzerra:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ofatumumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú heldur að þetta geti átt við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Arzerra:

- ef þú hefur verið með **hjärtavandamál**
- ef þú ert með **lungnasjúkdóm**

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú heldur að eitthvað af þessu geti átt við um þig. Þú gætir þurft að fara oftár í skoðun á meðan þú ert í meðferð með Arzerra.

Læknirinn gæti mælt magn blóðsalta, svo sem magnesíums og kalíums í blóði fyrir og meðan á meðferð með Arzerra stendur. Læknirinn meðhöndlar þig hugsanlega ef blóðsaltaójafnvægi greinist.

Bólusetningar og Arzerra

Ef þú ferð í bólusetningu skaltu láta lækinn eða þann sem bólusetur þig vita að þú sért í meðferð með Arzerra. Svörun þín við bólusetningunni gæti orðið minni og mögulegt er að þú fái ekki fulla vernd.

Lifrabólga B

Áður en meðferð með Arzerra er hafin skal gera hjá þér próf fyrir lifrabólgu B (lifrarsjúkdómur). Ef þú hefur fengið lifrabólgu B getur Arzerra valdið því að hún verði aftur virk hjá þér. Til að hindra að þetta gerist gæti lækinn meðhöndlað þig með viðeigandi veirusýkingalyfi.

Láttu lækinn vita áður en þér er gefið Arzerra ef þú ert eða hefur verið með lifrabólgu B.

Innrennslisviðbrögð

Lyf af þessari tegund (einstofna mót efni) geta valdið innrennslisviðbrögðum þegar þeim er dælt inn í líkamann. Þú færð lyf, svo sem andhistamín, stera eða verkjalyf, til að draga úr þessum viðbrögðum. Sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Ef þú heldur að þú hafir fengið viðbrögð af þessu tagi áður skaltu láta lækinn vita áður en þér er gefið Arzerra.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, sem er alvarlegt og lífshættulegt ástand í heila, í tengslum við lyf eins og Arzerra. **Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir minnisleysi, erfiðleikum með að hugsa, erfiðleikum með gang eða skertri sjón. Ef þú varst með þessi einkenni fyrir meðferð með Arzerra **skaltu láta lækinn tafarlaust vita** ef einhverjar breytingar verða á þessum einkennum.

Teppa í þörmum

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð hægðatregðu, bólgin kvið eða kviðverki. Þetta geta verið einkenni teppu í þörmum, sérstaklega snemma í meðferðinni.

Börn og unglingar

Ekki er vitað hvort Arzerra verkar hjá börnum og unglingum. Því er ekki mælt með notkun Arzerra hjá börnum og unglingum.

Önnur lyf og Arzerra

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við náttúruleg og önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Notkun Arzerra er venjulega ekki ráðlögð á meðgöngu.

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal láta lækinn vita. Læknirinn mun meta ávinning þinn á móti áhættunni fyrir barnið, af notkun Arzerra á meðgöngunni.
- Notið öruggar getnaðarvarnir til að forðast þungun meðan á meðferð með Arzerra stendur og í að minnsta kosti 12 mánuði eftir síðasta skammtinn af Arzerra. Leitaðu ráða hjá lækni ef þú fyrirhugar að verða barnshafandi eftir þetta tímabil.
- Láttu lækinn vita ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Arzerra stendur.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Arzerra berast yfir í brjóstamjól. Brjóstagið er ekki ráðlögð meðan á meðferð með Arzerra stendur og í 12 mánuði eftir síðasta skammtinn af Arzerra.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Arzerra hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða stjórnunar véla.

Arzerra inniheldur natríum

Arzerra inniheldur 34,8 mg af natríum í hverjum 300 mg skammti, 116 mg af natríum í hverjum 1000 mg skammti og 232 mg af natríum í hverjum 2000 mg skammti. Sjúklingar á natríumskertu fæði skulu hafa þetta í huga.

3. Hvernig gefa á Arzerra

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins, sem gefur innrennslið, ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Arzerra.

Venjulegur skammtur

Venjulegur skammtur af Arzerra við fyrsta innrennsli er 300 mg. Þessi skammtur verður hækkaður, venjulega upp í 1000 mg eða 2000 mg, við þau innrennsli sem eftir eru.

Hvernig það er gefið

Arzerra er gefið með innrennsli (dreypi) í æð á nokkrum klukkustundum.

Ef þú hefur ekki áður fengið meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði færðu að hámarki 13 innrennsli. Þú færð fyrsta innrennsli sem fylgt er eftir með öðru innrennsli 7 dögum síðar. Hin innrennslin verða síðan gefin mánaðarlega í allt að 11 mánuði.

Ef þú hefur áður fengið meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði en sjúkdómurinn er kominn aftur færðu að hámarki 7 innrennsli. Þú færð fyrsta innrennsli sem fylgt er eftir með öðru innrennsli 7 dögum síðar. Hin innrennslin verða síðan gefin mánaðarlega í allt að 6 mánuði.

Ef þú hefur áður fengið meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði færðu yfirleitt meðferð í lotu sem samanstendur af 12 innrennslum. Þú færð innrennsli einu sinni í viku í átta vikur. Þessu er fylgt eftir með fjögurra til fimm vikna hléi. Innrennslin sem eftir eru verða gefin einu sinni í mánuði í fjóra mánuði.

Lyf sem gefin eru fyrir hvert innrennsli

Fyrir hvert innrennsli með Arzerra verða þér gefin **undirbúningslyf**, lyf sem hjálpa til við að draga úr viðbrögðum við innrennslinu. Þetta geta verið m.a. andhistamín, sterar og verkjalyf. Þú verður skoðuð/skoðaður nákvæmlega og ef þú færð einhver viðbrögð verða þau meðhöndluð.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Innrennslistengd viðbrögð

Lyf af þessari tegund (einstofna mótefni) geta valdið innrennslistengdum viðbrögðum, sem eru stöku sinnum alvarleg og geta leitt til dauða. Meiri líkur eru á að þau komi fram við fyrstu meðferð.

Mjög algeng innrennslistengd viðbrögð (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- ógleði
- hár hiti
- húðútbrot
- öndunarerfiðleikar, hósti
- niðurgangur
- þróttleysi

Algeng innrennslistengd viðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð, stundum veruleg þegar einkenni geta m.a. verið upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði), þroti í andliti eða munni (ofnæmisbjúgur) sem veldur erfiðleikum við öndun og losti
- öndunarörðugleikar, mæði, þyngsli fyrir brjósti, hósti
- lágur blóðþrýstingur (getur valdið svima þegar þú stendur upp)
- andlitsroði
- veruleg svitamyndun
- skjálfti

- hraður hjartsláttur
- höfuðverkur
- bakverkur
- hár blóðþrýstingur
- verkur eða erting í hálsi
- stíflað nef

Mjög sjaldgæf innrennslistengd viðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bráðafnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðafnæmislost, en þá eru einkenni m.a. öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun eða hósti, svimi, sundl, breyting á meðvitundarstigi, lágur blóðþrýstingur, með eða án vægs útbreidds kláða, roði í húð, bólga í andliti og/eða hálsi, blámi á vörum, tungu eða húð
- vökví í lungum (lungnabjúgur) sem getur valdið mæði
- hægur hjartsláttur
- blámi á vörum og útlimum (mögulega einkenni súrefnisskorts)

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum:

- tíðar sýkingar, hiti, kuldahrollur, særindi í hálsi eða sár í munni vegna sýkinga
- hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun, hugsanlega einkenni sýkingar í lungum eða öndunarvegi, þ.m.t. lungnabólgu
- særindi í hálsi, þrýstingur eða verkir í kinnunum og enni, sýkingar í eyrum, nefi eða hálsi.

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi).

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum:

- hiti eða mjög lágur líkamshiti, brjóstverkur, mæði eða hröð öndun, skjálfti, kuldahrollur, ringlun, sundl, minnkun þvaglát og hraður hjartsláttur (hugsanlega einkenni blóðsýkingar)
- erfiðleikar og sársauki við þvaglát, aukin tilfinning um þvaglátsþörf, þvagfærasýkingar
- ristill, áblástur (hugsanlega einkenni um herpesveirusýkingu sem getur hugsanlega verið alvarleg).

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- fækkun blóðflagna í blóðinu (frumur sem stuðla að blóðstorknun).

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum:

- teppa í meltingarvegi (þörmum), sem getur lýst sér eins og kviðverkur
 - **Leitaðu til læknisins eins fljótt og unnt er** ef þú færð viðvarandi kviðverk.
- gul húð og augu, ógleði, lystarleysi, dökkt þvag (hugsanlega einkenni sýkingar eða endurvirkjunar lifrabólguveiru B)
- minnisleysi, erfiðleikar með að hugsa og erfiðleikar með gang eða skert sjón (hugsanlega einkenni ágengrar fjölhreiðra innflyksuheilabólgu)

- hækkun kalíums, fosfats og þvagsýru í blóði sem getur valdið nýrnavandamálum (æxlislýsuheilkenni)
Einkenni þessa ástands eru m.a.:
 - minni þvagmyndun en venjulega
 - vöðvakrampar**Leitaðu til læknisins eins fljótt og unnt er ef þú færð þessi einkenni.**

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- blóðstorkunarvandamál
- beinmergurinn getur ekki framleitt nægilega mikið af rauðum eða hvítum blóðkornum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Arzerra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymið þynnta innrennslislausn við 2°C til 8°C og notið innan 24 klst. Ónotaðri innrennslislausn skal fargað 24 klst. eftir að hún var blönduð.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Arzerra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ofatumumab. Einn ml af þykkni inniheldur 20 mg af ofatumumabi.
- Önnur innihaldsefni eru argínín, natríumasetat (E262), natríumklóríð, pólsorbat 80 (E433), tvínatríumedetat (E386), saltsýra (E507) (til stillingar á sýrustigi), vatn fyrir stungulyf (sjá „Arzerra inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Arzerra og pakkningastærðir

Arzerra er tiláust til fölgult innrennslisþykkni, lausn.

Arzerra 100 mg fæst í pakkningum sem innihalda 3 hettuglös. Hvert hettuglas er með gúmmítappa og álhettu og inniheldur 5 ml af þykkni (100 mg af ofatumumabi).

Arzerra 1000 mg fæst í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas. Hvert hettuglas er með gúmmítappa og álhettu og inniheldur 50 ml af þykkni (1000 mg af ofatumumabi).

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

Framleiðandi

Glaxo Operations UK Limited (undir heitinu Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Bretland

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D 90429 Nürnberg, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

1) Áður en Arzerra er þynnt

Athugið hvort Arzerra þykknið inniheldur agnir eða er upplitað áður en það er þynnt. Ofatumumab skal vera litlaus til fölgul lausn. Ekki má nota Arzerra þykknið ef það er upplitað.

Ekki hrista ofatumumab-hettuglasið við þessa skoðun.

2) Hvernig þynna á lausnina fyrir innrennsli

Arzerra þykknið verður að þynna við smitgátaraðstæður í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf áður en það er gefið.

300 mg skammtur - Notið þrjú 100 mg/5 ml hettuglös (15 ml alls, 5 ml í hverju hettuglasi):

- Dragið upp og fargið 15 ml úr 1.000 ml poka af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf;
- Dragið 5 ml af ofatumumabi úr hverju þriggja 100 mg hettuglasanna og dælið inn í 1.000 ml pokann;
- Ekki hrista. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokanum varlega.

1000 mg skammtur - Notið eitt 1000 mg/50 ml hettuglas (50 ml alls, 50 ml í hverju hettuglasi):

- Dragið upp og fargið 50 ml úr 1.000 ml poka af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf;
- Dragið 50 ml af ofatumumabi úr 1000 mg hettuglasinu og dælið inn í 1.000 ml pokann;
- Ekki hrista. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokanum varlega.

2000 mg skammtur - Notið tvö 1000 mg/50 ml hettuglös (100 ml alls, 50 ml í hvoru hettuglasi):

- Dragið upp og fargið 100 ml úr 1.000 ml poka af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf;
- Dragið 50 ml af ofatumumabi úr hvoru 1000 mg hettuglasinu og dælið inn í 1.000 ml pokann;
- Ekki hrista. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokanum varlega.

3) Hvernig gefa á þynntu lausnina

Arzerra má ekki gefa með hraðri inndælingu í bláæð. Gefið lyfið með dælu fyrir innrennsli í bláæð.

Ljúka skal innrennslinu innan 24 klst. eftir blöndun. Fargið ónotaðri lausn að þessum tíma liðnum.

Arzerra má ekki blanda við eða gefa sem innrennsli með öðrum lyfjum eða innrennslislausnum. Skolið línuna fyrir og eftir gjöf ofatumumabs með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf til að forðast þetta.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem ekki hefur verið meðhöndlað áður og endurkomið langvinnt eitilfrumuhvítblæði:

Fyrsta innrennsli skal gefa á 4,5 klst. (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins) um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Ef fyrsta innrennslinu var lokið án alvarlegra aukaverkana, skal gefa innrennslin sem eftir eru með 1000 mg á 4 klst. (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun. Ef fram koma aukaverkanir tengdar innrennsli skal stöðva innrennslið og hefja aftur þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt (sjá frekari upplýsingar í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins).

Innrennslisáætlun

Tími eftir að innrennsli hefst (mínútur)	1. innrennsli	Síðari innrennsli*
	Innrennslishraði (ml/klst.)	Innrennslishraði (ml/klst.)
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
*Ef fyrri innrennsli var lokið án alvarlegra innrennslitengdra aukaverkana. Ef einhverjar innrennslitengdar aukaverkanir sjást skal gera hlé á innrennslinu og hefja að nýju þegar ástand sjúklingsins er stöðugt (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins).		

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem svaraði ekki meðferð:

Fyrsta og annað innrennsli skulu gefin á 6,5 klst. (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Ef seinna innrennslinu var lokið án alvarlegrar aukaverkunar, skal gefa innrennslin sem eftir eru (3–12) á 4 klst. (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins), um útæðalínu eða uppsettan æðalegg, samkvæmt eftirfarandi áætlun. Ef fram koma aukaverkanir tengdar innrennsli skal stöðva innrennslid og hefja aftur þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt (sjá frekari upplýsingar í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins).

Innrennslisáætlun

Tími eftir að innrennsli hefst (mínútur)	1. og 2. innrennsli	3* til 12 innrennsli*
	Innrennslishraði (ml/klst.)	Innrennslishraði (ml/klst.)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121+	200	400
*Ef öðru innrennsli er lokið án alvarlegra innrennslitengdra aukaverkana. Ef einhverjar innrennslitengdar aukaverkanir sjást skal gera hlé á innrennslinu og hefja að nýju þegar ástand sjúklingsins er stöðugt (sjá kafla 4.2).		

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.