

Nebereģistrēotas vairošas preparāts

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato mililitre yra 20 mg ofatumumabo (*Ofatumumabum*).

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename 5 ml flakone yra 100 mg ofatumumabo (*Ofatumumabum*).

Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename 50 ml flakone yra 1000 mg ofatumumabo (*Ofatumumabum*).

Ofatumumabas yra žmogaus monokloninis antikūnis, pagamintas rekombinacinės technologijos būdu, naudojant pelių ląsteles (NS0).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato 300 mg dozėje yra 34,8 mg natrio, 1000 mg dozėje yra 116 mg natrio ir 2000 mg dozėje yra 232 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Anksčiau negydyta lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

Arzerra derinyje su chlorambuciliu ar bendamustinu skirtas gydyti LLL sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kuriems negalima skirti gydymo, kurio pagrindą sudaro fludarabinas.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Recidyvuojanti LLL

Arzerra derinyje su fludarabinu ir ciklofosfamidą skirtas recidyvuojančia LLL sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Refrakterinė LLL

Arzerra skirtas gydyti LLL sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas fludarabinui ir alemtuzumabui.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Arzerra reikia vartoti prižiūrint gydytojui, kuris turi vėžio gydymo patirties, skyriuje, kuriame yra visos paciento gaivinimo priemonės.

Stebėjimas

Ofatumumabo vartojimo metu reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neprasideda su infuzija susijusios reakcijos, įskaitant citokinų atpalaidavimo sindromą, ypač pirmosios infuzijos metu.

Premedikacija

Pacientui reikia skirti premedikaciją nurodytais vaistiniais preparatais nuo 30 minučių iki 2 valandų prieš kiekvieną Arzerra infuziją pagal tokį dozavimo planą.

Arzerra premedikacijos planas

	<u>Anksčiau negydyta LLL ar recidyvuojanti LLL</u>		<u>Refrakterinė LLL</u>			
Infuzijų skaičius	1 ir 2	Nuo 3 iki n*	1 ir 2	Nuo 3 iki 8	9	Nuo 10 iki 12
Kortikosteroidas (prednizolonas arba ekvivalentas) į veną	50 mg	Nuo 0 iki 50 mg**	100 mg	Nuo 0 iki 100 mg**	100 mg	Nuo 50 iki 100 mg***
Paracetamolis (acetaminofenas) per burną	1000 mg					
Antihistamininis vaistinis preparatas per burną arba į veną	50 mg difenhidramino ar 10 mg cetirizino (ar ekvivalentas)					
*Iki 13 infuzijų, sergant anksčiau negydyta LLL; iki 7 infuzijų, sergant recidyvuojančia LLL **Jeigu pacientui nėra sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) po anstesnės (-ių) infuzijos (-ų), leidžiant vėlesnes infuzijas, gydytojo nuožiūra galima arba vartoti mažesnę kortikosteroido dozę, arba ją praleisti. ***Jeigu pacientui nėra sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) po anstesnės (-ių) infuzijos (-ų), gydytojo nuožiūra galima vartoti mažesnę kortikosteroido dozę.						

Dozavimas

Anksčiau negydyta LLL:

Anksčiau negydytai LLL gydyti rekomenduojamas dozavimas ir planas yra:

- 1-asis ciklas: 300 mg dozė pirmąją parą, po vienos savaitės – 1000 mg dozė 8-ąją parą
- Vėlesni ciklai (kol pasiekiamas geriausias atsakas arba daugiausia 12 ciklų): 1000 mg dozė pirmąją parą kas 28 paros.

Kiekvienas ciklas trunka 28 paros ir skaičiuojamas nuo 1-osios ciklo paros.

Geriausias atsakas yra klinikinis atsakas, kuris negereja per tris papildomus gydymo ciklus.

Recidyvuojanti LLL

Recidyvuojančiai LLL gydyti rekomenduojamas dozavimas ir planas yra:

- 1-asis ciklas: 300 mg dozė pirmąją parą, po vienos savaitės – 1000 mg dozė 8-ąją parą
- Vėlesni ciklai (iš viso ne daugiau kaip 6 ciklai): 1000 mg dozė pirmąją parą kas 28 paros.

Kiekvienas ciklas trunka 28 paros ir skaičiuojamas nuo 1-osios ciklo paros.

Anksčiau negydyta LLL ir recidyvuojanti LLL

Pirmoji infuzija

Pradinis pirmosios Arzerra infuzijos greitis turi būti 12 ml/val. Infuzijos metu greitį reikia didinti kas 30 minučių iki didžiausio 400 ml/val. greičio (žr. 6.6 skyrių). Jei su infuzija susijusių NRV pastebėta infuzijos metu, žr. skyrių „Dozės keitimas ir gydymo atnaujinimas su infuzija susijusių NRV atvejais“.

Vėlesnės infuzijos

Jeigu ankstesnė (-ės) infuzija (-os) baigta (-os) be su infuzija susijusių sunkių NRV, vėlesnės infuzijas galima pradėti 25 ml/val. greičiu ir infuziją greitinti kas 30 minučių iki didžiausio 400 ml/val. greičio (žr. 6.6 skyrių). Jei su infuzija susijusių NRV pastebėta infuzijos metu, žr. skyrių „Dozės keitimas ir gydymo atnaujinimas su infuzija susijusių NRV atvejais“.

Dozės keitimas ir gydymo atnaujinimas su infuzija susijusių NRV atvejais

Lengvų ar vidutinio sunkumo NRV atveju infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti perpus mažesniu už nutraukiant buvusį greičiu, kai tik paciento būklė stabilizuojasi. Jeigu infuzija dėl NRV nutraukiama dar nepadidinus pradinio 12 ml/val. infuzijos greičio, infuziją reikia atnaujinti 12 ml/val. greičiu (įprastas pradinis infuzijos greitis). Infuziją galima toliau greitinti įprastu būdu gydytojo nuožiūra ir atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja (negalima greitinti daugiau kaip dvigubai ir dažniau kaip kas 30 minučių).

Sunkios NRV atveju infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti 12 ml/val. greičiu, kai paciento būklė stabilizuojasi. Infuziją galima toliau greitinti įprastu būdu gydytojo nuožiūra ir atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja (negalima greitinti dažniau kaip kas 30 minučių).

Pacientams, kuriems pasireiškė anafilaksinė reakcija į vaistininį preparatą, Arzerra vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.

Refrakterinė LLL

Rekomenduojama dozė ir planas yra 12 dozių, kurios vartojamos sekančiai:

- 300 mg pirmąją parą, vėliau po 1 savaitės pertraukos
- 2000 mg 7 dozės kas savaitę (nuo 2 iki 8 infuzijos) po 4-5 savaitių pertraukos
- 2000 mg kas 28 paros 4 dozės (nuo 9 iki 12 infuzijos)

Pirmoji ir antroji infuzijos

Pradinis pirmosios ir antrosios Arzerra infuzijos greitis turi būti 12 ml/val. Infuzijos metu greitį reikia kas 30 minučių padidinti iki didžiausio 200 ml/val. greičio (žr. 6.6 skyrių). Jei su infuzija susijusių NRV pastebėta infuzijos metu, žr. skyrių „Dozės keitimas ir gydymo atnaujinimas su infuzija susijusių NRV atvejais“.

Vėlesnės infuzijos

Jeigu ankstesnė (-ės) infuzija (-os) baigta (-os) be susijusių sunkių NRV, kitas infuzijas galima pradėti 25 ml/val. greičiu ir infuziją greitinti kas 30 minučių iki didžiausio 400 ml/val. greičio (žr. 6.6 skyrių). Jei su infuzija susijusių NRV pastebėta infuzijos metu, žr. skyrių „Dozės keitimas ir gydymo atnaujinimas su infuzija susijusių NRV atvejais“.

Dozės keitimas ir gydymo atnaujinimas su infuzija susijusių NRV atvejais

Lengvų ar vidutinio sunkumo NRV atveju infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti perpus mažesniu už nutraukiant buvusį greičiu, kai tik paciento būklė stabilizuojasi. Jeigu infuzija dėl NRV nutraukiama dar nepadidinus pradinio 12 ml/val. infuzijos greičio, infuziją reikia atnaujinti 12 ml/val. greičiu (įprastas pradinis infuzijos greitis). Infuziją galima toliau greitinti įprastu būdu gydytojo nuožiūra ir atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja (negalima greitinti daugiau kaip dvigubai ir dažniau kaip kas 30 minučių).

Sunkios NRV atveju infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti 12 ml/val. greičiu, kai tik paciento būklė stabilizuojasi. Infuziją galima toliau greitinti įprastu būdu gydytojo nuožiūra ir atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja (negalima greitinti daugiau kaip dvigubai ir dažniau kaip kas 30 minučių).

Pacientams, kuriems pasireiškė anafilaksinė reakcija į vaistininį preparatą, Arzerra vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Arzerra saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neiširtas. Todėl Arzerra nerekomenduojama vartoti šios populiacijos pacientams.

Senyvi pacientai

Su amžiumi susijusių reikšmingų saugumo ar veiksmingumo skirtumų nepastebėta (žr. 5.1 skyrių). Remiantis turimais saugumo ir veiksmingumo senyviems pacientams duomenimis, dozės keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių Arzerra tyrimų su pacientais, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, neatlikta. Pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 30 ml/min.), dozės rekomenduojama nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių Arzerra tyrimų su pacientais, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, neatlikta. Vis dėlto nesitikima, kad pacientams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, prireiktų keisti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Arzerra turi būti infuzuojamas į veną ir prieš vartojimą turi būti praskiestas. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas ofatumumabui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su infuzija susijusios reakcijos

Ofatumumabo vartojimas į veną buvo susijęs su reakcijomis į infuziją. Dėl šių reakcijų gali tekti gydymą laikinai pertraukti arba nutraukti. Premedikacija gali susilpninti su infuzija susijusias reakcijas, bet jos vis tiek gali pasireikšti, ypač pirmosios infuzijos metu. Gali pasireikšti šios, bet ne vien tik šios reakcijos į infuziją: anafilaktoidiniai reiškiniai, bronchų spazmas, širdies reiškiniai (pvz., miokardo išemija/infarktas, bradikardija), drebulys / sustingimas, kosulys, citokinų atpalaidavimo sindromas, viduriavimas, dusulys, nuovargis, paraudinimas, hipertenzija, hipotenzija, pykinimas, skausmas, plaučių edema, niežėjimas, karščiavimas, bėrimas ir dilgėlinė. Retais atvejais dėl šių reakcijų gali ištikti mirtis. Net taikant premedikaciją, po ofatumumabo pavartojimo buvo nustatyta sunkių reakcijų, įskaitant citokinų atpalaidavimo sindromą. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų atvejais Arzerra infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti simptominių gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija, Arzerra vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas visam laikui ir pradėtas reikiamas gydymas.

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškia dažniausiai pirmosios infuzijos metu ir linkusios mažėti kitų infuzijų metu. Pacientams, kuriems anksčiau buvo susilpnėjusi plaučių funkcija, yra didesnė plaučių komplikacijų dėl sunkių reakcijų rizika, taigi juos Arzerra infuzijos metu reikia atidžiai stebėti.

Naviko lizės sindromas

Pacientams, kurie serga LLL, vartojant Arzerra, gali pasireikšti naviko lizės sindromas (NLS). NLS rizikos veiksniai yra didelis naviko ląstelių skaičius, didelė cirkuliuojančių ląstelių koncentracija ($\geq 25000/\text{mm}^3$), hipovolemija, inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas prieš gydymą ir laktato dehidrogenazės aktyvėjimas. NLS gydymą sudaro elektrolitų sutrikimų koregavimas, inkstų funkcijos stebėjimas, skysčių pusiausvyros palaikymas ir palaikomasis gydymas.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija

Gauta pranešimų apie mirtimi pasibaigusius progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus LLL sergantiems pacientams taikant citotoksinę farmakoterapiją, įskaitant gydymą ofatumumabu. Bet kuriam Arzerra gydomam pacientui, kuriam pirmą kartą pasireiškia arba pakinta esami neurologiniai požymiai ar simptomai, reikia pagalvoti ir apie PDL diagnozę. Jeigu įtariama PDL diagnozė, Arzerra vartojimą reikia nutraukti ir apsvarstyti galimybę nusiųsti pacientą neurologo konsultacijai.

Imunizacija

Gyvų susilpnintų arba inaktyvintų vakcinų saugumas ir gebėjimas sužadinti pirminį arba imuninės atminties atsaką gydymo ofatumumabu metu netirtas. Sumažėjus B ląstelių kiekiui, atsakas į vakcinaciją gali sutrikti. Dėl infekcijos rizikos gydymo ofatumumabu metu reikia vengti skiepyti gyvomis susilpnintomis vakcinomis tol, kol B ląstelių kiekis normalizuojasi. Reikia įvertinti pacientų skiepimo gydymo Arzerra metu riziką ir naudą.

Hepatitis B

Pacientams, gydytiems vaistiniais preparatais, kurie priklauso CD20 veikiančių citolizinių antikūnų grupei, įskaitant Arzerra, pasireiškė hepatito B virusų (HBV) infekcija ir reaktyvacija, kai kuriais atvejais tai sukėlė žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį. Buvo pranešta apie atvejus pacientams, kuriems buvo nustatyti hepatito B paviršiniai antigenai (HBsAg), ir tiems, kuriems buvo nustatyti pagrindiniai hepatito B antikūnai (anti-HBc), bet nebuvo HBsAg. Be to, pasireiškė reaktyvacija pacientams, kuriems, kaip atrodė, hepatito B infekcija buvo išnykusi (t. y. nenustatyta HBsAg, nustatyti anti-HBc ir nustatyti hepatito B paviršiniai antikūnai [anti-HBs]).

HBV reaktyvacija apibūdinama staigiu HBV replikacijos padidėjimu, pasireiškiančiu greitu HBV DNR koncentracijos serume didėjimu arba HBsAg aptikimu žmogui, kuriam anksčiau nebuvo nustatyta HBsAg ir buvo nustatyti anti-HBc. Po HBV replikacijos reaktyvacijos dažnai pasireiškia hepatitas, t. y. transaminazių suaktyvėjimas ir sunkiais atvejais bilirubino koncentracijų padidėjimas, kepenų nepakankamumas ir mirtis.

Visi pacientai turi būti tikrinami dėl HBV infekcijos išmatuojant HBsAg ir anti-HBc prieš pradedant gydymą Arzerra. Pacientus, kuriems yra diagnozuota buvusi hepatito B infekcija (nustatyta HBsAg, nustatyti anti-HBc), stebėjimo ir HBV antivirusinio gydymo pradėjimo klausimais turi konsultuoti gydytojai, turintys hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kuriems yra įtariama esama hepatito B infekcija (nustatyti HBsAg), gydymo Arzerra negalima pradėti tol, kol tinkamai negydoma infekcija.

Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems yra įrodyta buvusi HBV infekcija, neatsiranda hepatito arba HBV reaktyvacijos klinikinių ir laboratorinių požymių gydymo metu ir per 6-12 mėnesių po paskutiniosios Arzerra infuzijos. Buvo pranešta apie HBV reaktyvaciją per ne ilgesnį kaip 12 mėnesių laikotarpį po gydymo užbaigimo. HBV antivirusinio gydymo užbaigimo klausimais turi konsultuoti gydytojai, turintys hepatito B gydymo patirties.

Pacientams, kuriems vartojant Arzerra pasireiškia HBV reaktyvacija, reikia nedelsiant pertraukti visų kartu vartojamų chemoterapinių preparatų vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Duomenų apie gydymo Arzerra atnaujinimo pacientams, kuriems pasireiškė HBV reaktyvacija, saugumą nepakanka. Gydymo Arzerra atnaujinimo pacientams, kuriems išnyko HBV reaktyvacija, klausimus reikia aptarti su gydytojais, turinčiais hepatito B gydymo patirties.

Kardiovaskuliniai sutrikimai

Pacientai, kurie serga ar sirgo širdies liga, turi būti atidžiai stebimi. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkios ar gyvybei pavojingos širdies aritmijos, Arzerra vartojimą reikia nutraukti.

Kartotinių Arzerra dozių poveikis QTc intervalui buvo įvertintas, išanalizavus visus trijų atvirų tyrimų, kuriuose dalyvavo LLL sergantys pacientai (N = 85), duomenis. Remiantis visų duomenų analize, buvo stebėtas didesnis kaip 5 ms QT / QTc intervalų medianos / vidurkio pailgėjimas. Jokių didelių vidutinio QTc intervalo pokyčių (t. y. > 20 milisekundžių) nepastebėta. Nė vieno paciento QTc intervalas netapo ilgesnis kaip > 500 ms. Nuo koncentracijos priklausomo QTc intervalo pailgėjimo nepastebėta. Prieš vartojant ofatumumabą ir ofatumumabo vartojimo metu rekomenduojama matuoti paciento elektrolitų (pvz., kalio ir magnio) koncentracijas. Elektrolitų sutrikimus reikia koreguoti. Ofatumumabo poveikis pacientams, kurių QT intervalai yra pailgėję (pvz., yra įgimtas ar įgytas pailgėjimas), nežinomas.

Žarnų nepraeinamumas

Pacientams, vartojantiems anti-CD20 monokloninius antikūnius, įskaitant ofatumumabą, pasireiškė žarnų nepraeinamumas. Pacientus, kuriems pasireiškia pilvo skausmas, ypač gydymo ofatumumabu pradžioje, reikia ištirti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Laboratorinis stebėjimas

Gydymo ofatumumabu metu buvo pranešta apie citopenijas, įskaitant ilgalaikę ir vėlai prasidėjusią neutropeniją. Gydymo Arzerra metu reikia reguliariai nustatinėti visų kraujo ląstelių, įskaitant neutrofilų ir trombocitų kiekį bei dar dažniau pacientams, kuriems pasireiškia citopenijos.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato 300 mg dozėje yra 34,8 mg natrio, 1000 mg dozėje yra 116 mg natrio ir 2000 mg dozėje yra 232 mg natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nors oficialių ofatumumabo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų duomenys yra riboti, kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nežinoma. Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos, vartojant ofatumumabo ir fludarabino, ciklofosfamido, bendamustino, chlorambucilio arba jo veikliojo metabolito garstyčių fenilacto rūgšties (ang. *phenylacetic acid mustard*), nenustatyta.

Vartojant ofatumumabą, gyvų susilpnintų arba inaktyvintų vakcinų veiksmingumas gali sumažėti. Dėl to reikia vengti šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu su ofatumumabu. Jeigu nusprendžiama, kad vartojimas kartu būtinas, reikia įvertinti pacientų skiepijimo gydymo ofatumumabu metu riziką ir naudą (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Kadangi ofatumumabas gali sukelti vaisiaus B ląstelių kiekio sumažėjimą, vartojant Arzerra ir mažiausiai 12 mėnesių po paskutinės Arzerra dozės reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (kurį naudojant tikimybė pastoti yra mažesnė nei 1%). Po šio laikotarpio nėštumo planavimas, atsižvelgiant į pagrindinę ligą, turi būti įvertintas gydymą taikančio gydytojo.

Nėštumas

Ofatumumabas gali sukelti vaisiaus B ląstelių kiekio sumažėjimą, remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir jo veikimo mechanizmu (žr. 5.1 skyrių).

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų apie su vaistiniu preparatu susijusią riziką nėščioms moterims, nėra. Reprodukcinio tyrimų su gyvūnais metu, ofatumumabo vartojimas vaikingoms beždžionėms teratogeninio ar toksinio poveikio patelei nesukėlė (žr. 5.3 skyrių). Ofatumumabo nėštumo metu vartoti negalima, nebent laukiama nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui.

Reikia vengti vartoti gyvąsias vakcinas naujagimiams ir kūdikiams, kurie iki gimimo buvo veikiami ofatumumabu, kol neatsistato B ląstelių kiekis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar Arzerra išsiskiria į motinos pieną. Vis dėlto žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną. Ar saugu vartoti ofatumumabą moterims žindymo laikotarpiu, netirta. Ofatumumabo prasiskverbimo į pieną tyrimų su gyvūnais neatlikta. Literatūros duomenys rodo, kad krūtimi žindant naujagimį ar kūdikį, reikšmingos šių motinos antikūnų absorbcijos į kraują nebūna. Rizika naujagimiams ir kūdikiams negali būti atmesta. Gydymo Arzerra metu žindymą reikia nutraukti ir negalima žindyti dar 12 mėnesių po gydymo pabaigos.

Vaisingumas

Duomenų apie ofatumumabo įtaką žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu poveikis patinų ar patelių vislumui nebuvo įvertintas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Arzerra poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

Atsižvelgiant į ofatumumabo farmakologinį poveikį, žalingo poveikio tokiai veiklai nesitikima. Vertinant paciento gebėjimą užsiimti veikla, kuriai atlikti būtinas nuovokumas, motoriniai ir pažinimo įgūdžiai, reikia atsižvelgti į asmens klinikinę būklę ir NRV į ofatumumabą pobūdį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrieji ofatumumabo saugumo duomenys yra pagrįsti 1168 sergančių LLL pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). Tai yra 643 pacientai, gydyti ofatumumabo monoterapija (pacientai, kuriems pasireiškė LLL atkrytis arba refrakterinė LLL), ir 525 pacientai, gydyti ofatumumabu derinyje su chemoterapija (chlorambucilu ar bendamustinu ar fludarabinu ir ciklofosfamidu).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta pacientams, gydytiems ofatumumabo monoterapija ir ofatumumabu derinyje su chemoterapija, išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases ir sutrikimų dažnį, naudojantis šiuo susistatimu: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<u>MedDRA organų sistemų klasės</u>	<u>Labai dažni</u>	<u>Dažni</u>	<u>Nedažni</u>	
Infekcijos ir infestacijos	Apatinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant pneumoniją), viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Sepsis (įskaitant neutropeninį sepsį ir septinį šoką), herpes virusinė infekcija, šlapimo takų infekcija	Hepatito B infekcija ir reaktyvacija, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija, anemija	Febrili neutropenija, trombocitopenija, leukopenija	Agranulocitozė, koaguliopatija, raudonųjų ląstelių aplazija, limfopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas*	Anafilaksinės reakcijos (įskaitant anafilaksinį šoką)*	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas*		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Naviko lizės sindromas	
Širdies sutrikimai		Tachikardija*	Bradikardija*	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija*, hipertenzija*		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys*, kosulys*	Bronchų spazmas*, krūtinės diskomfortas*, burnos ir ryklės skausmas*, nosies užgulimas*	Plaučių edema*, hipoksija*	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*, viduriavimas		Plonosios žarnos nepraeinamumas	

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas*	Dilgėlinė*, niežulys*, paraudimas*		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Nugaros skausmas*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas*, nuovargis*	Citokinų atpalaidavimo sindromas*, drebulys (įskaitant sustingimą)*, pernelyg stiprus prakaitavimas*		
Traumos, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos		Su infuzija susijusios reakcijos*		
*Šie reiškiniai, pasireiškę reakcijos į infuziją atveju, greičiausiai yra susiję su ofatumumabu ir dažniausiai pasireiškia, pradėjus infuziją ar per 24 valandas po infuzijos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).				

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

LLL klinikinių tyrimų metu, iš 1168 ofatumumabą vartojančių pacientų, dažniausiai stebėtos NRV buvo su infuzija susijusios reakcijos, kurios pasireiškė 711 (61%) pacientų bet kuriuo gydymo laikotarpiu. Dauguma su infuzija susijusių reakcijų buvo pirmojo arba antrojo sunkumo laipsnio. Septyniems (7) procentams pacientų pasireiškė 3-čiojo ar sunkesnio laipsnio su infuzija susijusios reakcijos bet kuriuo gydymo laikotarpiu. Du (2) procentai pacientų dėl reakcijų į infuziją nutraukė gydymą. Su infuzija susijusių mirtinų reakcijų, nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

682 iš 1168 (58%) pacientų, vartojusių ofatumumabą LLL klinikinių tyrimų metu, pasireiškė infekcinė liga. Tai buvo bakterijų, virusų ir grybelių sukeltos infekcijos. 268 iš 1168 (23%) pacientų pasireiškė 3-čiojo laipsnio arba sunkesnės infekcijos. 65 iš 1168 (6%) pacientų patyrė mirtinas infekcijas.

Neutropenija

420 iš 1168 (36%) pacientų, vartojusių ofatumumabą klinikinių tyrimų metu, pasireiškė nepageidaujamas reiškinys, susijęs su neutrofilų kiekio sumažėjimu; 129 (11%) pacientams pasireiškė sunkus nepageidaujamas reiškinys, susijęs su neutrofilų kiekio sumažėjimu.

Remiantis pagrindžiamojo negydytos LLL tyrimo duomenimis (OMB110911; ofatumumabu ir chlorambuciliu gydyti 217 pacientų, tik chlorambuciliu - 227 pacientai) buvo pranešta, kad ilgalaikė neutropenija (apibūdinama 3-čiojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija, kuri neišnyko nuo 24 iki 42 paros po paskutiniosios gydymo dozės) pasireiškė 41 pacientui (9%) (23 pacientams [11%], gydytiems ofatumumabu ir chlorambuciliu, ir 18 pacientų [8%], gydytų vienu chlorambuciliu). Devyniems pacientams (4%), gydytiems ofatumumabu ir chlorambuciliu, ir trimis (3) pacientams, gydytiems vienu chlorambuciliu, pasireiškė vėlai prasidėjusi neutropenija (apibūdinama 3-čiojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija, prasidėjusia ne vėliau kaip per 42 paras po paskutiniosios infuzijos). Remiantis pagrindžiamojo (OMB110913, ofatumumabu ir fludarabinu, bei ciklofosfamidą gydyti 181 pacientas; fludarabinu ir ciklofosfamidą - 178 pacientai), recidyvuojančia LLL sergančių pacientų tyrimo duomenimis, buvo pranešta, kad ilgalaikė neutropenija pasireiškė 38 (11%) pacientams (18 [10%] pacientų, gydytų ofatumumabu derinyje su fludarabinu ir ciklofosfamidą lyginant su 20 [11%] pacientų fludarabino ir ciklofosfamido grupėje). Trylikai (7%) pacientų, gydytų ofatumumabu derinyje su fludarabinu ir ciklofosfamidą, ir 5 (3%) pacientams, gydytiems fludarabinu ir ciklofosfamidą, pasireiškė vėlai prasidėjusi neutropenija.

Kardiovaskuliniai reiškiniai

Kartotinių Arzerra dozių poveikis QTc intervalui buvo įvertintas, išanalizavus visus trijų atvirų tyrimų, kuriuose dalyvavo LLL sergantys pacientai (N = 85), duomenis. Remiantis visų duomenų analize, buvo stebėtas didesnis kaip 5 ms QT / QTc intervalų medianos / vidurkio pailgėjimas. Didelių vidutinio QTc intervalo pokyčių (t. y. > 20 milisekundžių) nemustatyta. Nė vieno iš šių pacientų pailgėjęs QTc intervalas nebuvo ilgesnis kaip 500 ms. Nuo koncentracijos priklausomo QTc intervalo pailgėjimo nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūniai, ATC kodas – L01XC10.

Veikimo mechanizmas

Ofatumumabas yra žmogaus monokloninis antikūnis (IgG1), kuris specifiskai prisijungia prie atskiro epitopo, supančio ir mažąją, ir didžiąją už ląstelės ribų esančias CD20 molekules kilpas. CD20 molekulė yra transmembrinis fosfoproteinas, kuris ekspresuojamas B limfocitų membranoje pre-B brendimo į subrendusius B limfocitus stadijos metu ir B ląstelių navikuose. B ląstelių navikai yra LLL (dažniausiai būna susiję su mažesne CD20 ekspresija) ir ne Hodžkino limfomos (kuriose > 90% navikų būna didelė CD20 ekspresija). CD20 molekulė neatlimpa nuo ląstelės paviršiaus ir neįtraukiama po antikūnio prisijungimo.

Ofatumumabo prisijungimas prie artimojo membranai CD20 molekules epitopo sustiprina ir suaktyvina komplimento reakciją ląstelės paviršiuje, tai lemia nuo komplimento priklausomą citotoksinį poveikį ir sukelia naviko ląstelių lizę. Nustatyta, kad ofatumumabas sužadina pastebimą ląstelių, kurioms būdingas didelis apsaugos komplimento molekulių ekspresijos lygmuo, lizę. Be to, nustatyta, kad ofatumumabas sužadina ir ląstelių, kurioms būdinga didelė, ir ląstelių, kurioms būdinga maža CD20 ekspresija, ir rituksimabui atsparių ląstelių lizę. Be to, dėl ofatumumabo prisijungimo suaktyvėja natūraliųjų kilių ląstelės ir gali sužadinti ląstelių žūtį dėl nuo antikūnio priklausomo ląstelių sukeltos citotoksio poveikio.

Farmakodinaminis poveikis

B ląstelių kiekis pacientų, sergančių kraujo vėžiu, periferiniame kraujyje po pirmosios ofatumumabo infuzijos sumažėjo. Visiems LLL sergantiems pacientams ofatumumabas sukelia greitą ir visišką B ląstelių išnykimą, jo vartojant vieno ar deriniuose.

Vartojant vieno ofatumumabo, pacientų, kurie serga refrakterine LLL, vidutinis B ląstelių kiekis po pirmosios infuzijos sumažėjo 22%, o po aštuntosios kas savaitės infuzijos – 92%. Likusio gydymo metu daugumos pacientų B ląstelių kiekis išliko mažas ir pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, išsilaikė mažesnis už pradinį iki 15 mėnesių po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Ofatumumabo vartojant kartu su chlorambuciliu, pacientų, sergančių anksčiau negydyta LLL, duomenimis, B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana po pirmojo ciklo ir prieš šeštąjį kas mėnesinį ciklą buvo atitinkamai 94% ir > 99%. Šeštąjį (6) mėnesį po paskutiniosios dozės suvartojimo B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo > 99.

Ofatumumabo vartojant kartu su fludarabinu ir ciklofosfamidą, pacientų, sergančių recidyvuojančia LLL, duomenimis, sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana buvo 60% po pirmosios infuzijos, o po 4 ciklų buvo pasiektas visiškas išnykimas (100%).

Imunogeniškumas

Vartojant gydomuosius baltymus, pavyzdžiui, ofatumumabą, yra tikimybė, kad pasireikš imunogeninis poveikis. Norint aptikti anti-ofatumumabo antikūnus, buvo ištirta daugiau kaip 1000 visoje klinikinėje LLL programoje dalyvavusių pacientų serumo mėginių gydymo metu arba po gydymo nuo 8 savaičių iki 2 metų laikotarpiu. Mažiau nei 0,5% pacientų, sergančių LLL, organizme po gydymo ofatumumabu buvo pastebėta susidariusių anti-ofatumumabo antikūnų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Anksčiau negydyta LLL

OMB110911 (keliuose centruose atliktame atsitiktinių imčių, atvirame, paralelinių grupių) tyrime, kurio metu buvo įvertintas gydymo Arzerra derinyje su chlorambuciliu veiksmingumas, palyginti su gydymu vienu chlorambuciliu, dalyvavo 447 pacientai, kuriems buvo diagnozuota anksčiau negydyta LLL ir buvo nuspręsta, kad jiems negalima skirti gydymo pagal planą, kurio pagrindą sudaro fludarabinas (pvz., dėl senyvo amžiaus arba esančių gretutinių ligų), aktyvi liga ir buvo gydymo indikacijų. Pacientai buvo gydyti arba Arzerra kasmėnesinėmis infuzijomis į veną (1-asis ciklas: 300 mg pirmąją parą ir 1000 mg 8-ąją parą; vėlesni ciklai: 1000 mg pirmąją kiekvieno 28 dienų ciklo parą) derinyje su chlorambuciliu (10 mg/m² per burną 1-7 kiekvieno 28 dienų ciklo parą) arba vienas chlorambucilis (10 mg/m² per burną 1-7 kiekvieno 28 dienų ciklo parą). Pacientai buvo gydyti ne trumpiau kaip 3 mėnesius iki tol, kol pasireiškė geriausias atsakas arba ne ilgiau kaip 12 ciklų. Amžiaus mediana buvo 69 metai (ribos – nuo 35 iki 92 metų), 27% pacientų buvo ≥ 75 metų, 63% buvo vyriškos lyties ir 89% buvo baltodžiai. Kaupiamojo ligos įverčio balo mediana senyvų pacientų grupėje (angl., *the median cumulative illness rating score for geriatrics [CIRS-G]*) buvo lygi 9 ir 31% pacientų CIRS-G buvo > 10. Kreatinino klirenso (KrKl), apskaičiuoto naudojant Cockcroft-Gault formulę, mediana buvo 70 ml/min. ir 48% pacientų KrKl buvo < 70 ml/min. Į tyrimą buvo priimti pacientai, kurių veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę buvo įvertinta nuo 0 iki 2 balų, ir 91% tiriamųjų veiklumo būklė pagal ECOG buvo 0 ar 1 balas. Maždaug 60% pacientų buvo gydyti Arzerra 3-6 ciklus ir 32% buvo gydyti 7-12 ciklų. Pacientams užbaigtų ciklų skaičiaus mediana buvo lygi 6 (suvartota visa Arzerra dozė yra 6300 mg).

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo išgyvenimo laikotarpio, per kurį liga neprogresavo (ILLNP), mediana, kurią aklų būdu įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK), naudodamas tarptautiniame lėtinės limfocitinės leukemijos (angl., *the International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia [IWCLL]*) seminare atnaujintas nacionalinio vėžio instituto remiamos darbo grupės (angl., *National Cancer Institute-sponsored Working Group [NCI-WG]*) gaires (2008). Be to, NPK įvertino ir bendrojo atsako dažnį (BAD), įskaitant visišką atsaką (VA), naudodamas 2008 IWCLL gaires.

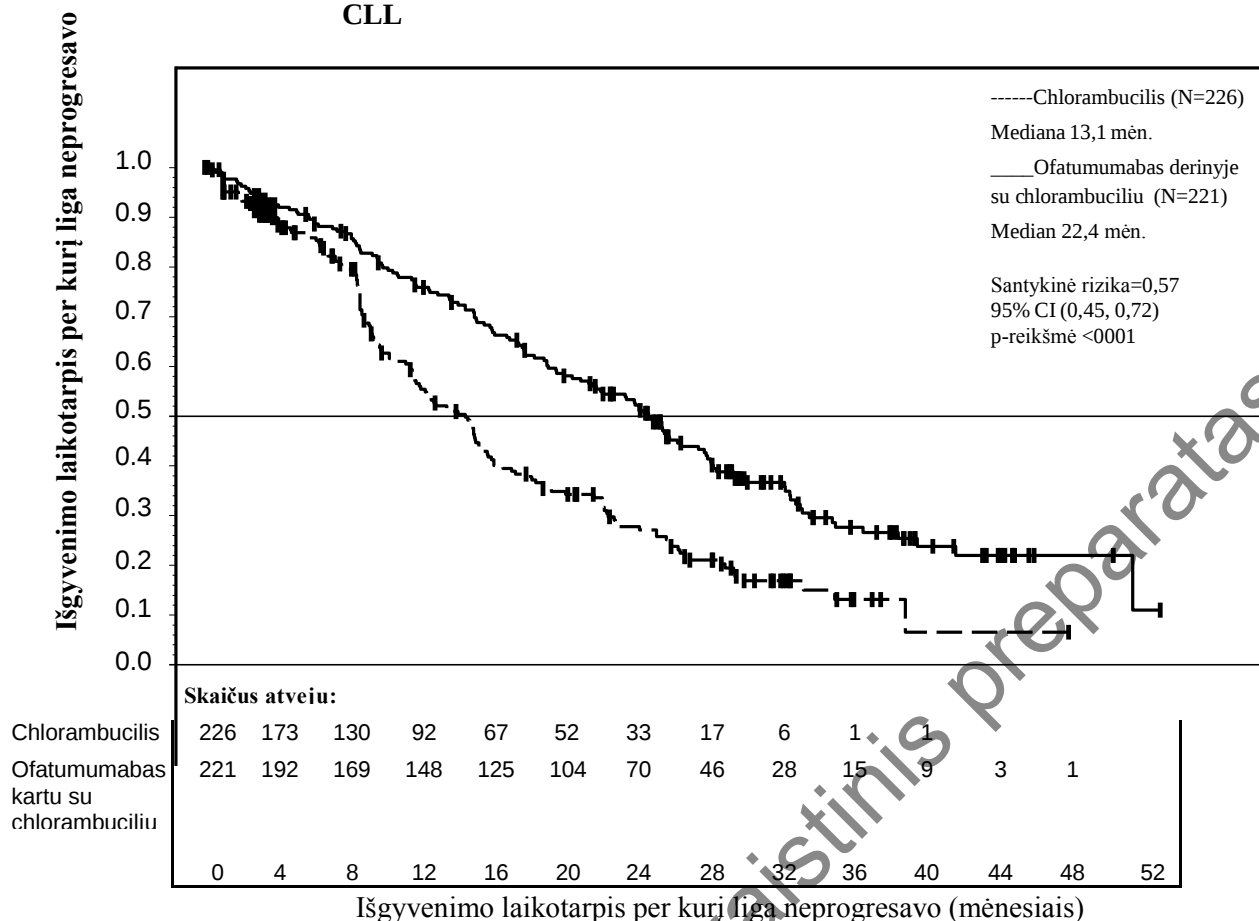
Gydymas Arzerra derinyje su chlorambuciliu parodė statistiškai reikšmingą ILLNP medianos pagerėjimą (71%), palyginti su gydymu vienu chlorambuciliu (SR: 0,57; 95% PI: 0,45; 0,72) (žr. lentelę Nr. 1, 1 paveikslėlį). ILLNP pagerėjimas papildomai skiriant Arzerra buvo stebėtas visiems pacientams, įskaitant tuos, kuriems buvo nustatytos blogos rizikos biologinės savybės (pvz., 17p ar 11q delecija, IGHV be mutacijos, β2M > 3 500 µg/l ir ZAP-70 raiška).

Lentelė Nr. 1 ILLNP duomenų gydant Arzerra derinyje su chlorambuciliu, palyginti su gydymu chlorambuciliu anksčiau negydytos LLL atveju, suvestinė

NPK įvertinto pirminio ILLNP ir duomenų pogrupiuose analizė, mėnesiai	Chlorambucilis (N = 226)	Arzerra ir chlorambucilis (N = 221)
Mediana, visi pacientai	13,1	22,4
95% PI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Santykinė rizika p reikšmė	0,57 (0,45, 0,72) p < 0,001	
Amžius ≥ 75 metų (n = 119)	12,2	23,8
Gretutinės ligos 0 ar 1 (n = 126)	10,9	23,0
Gretutinės ligos 2 ar daugiau (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
KrKl < 70 ml/min. (n = 214)	10,9	23,1
KrKl ≥ 70 ml/min. (n = 227)	14,5	22,1
17p ar 11q delecija (n = 90)	7,9	13,6
IGHV mutacija (≤ 98%) (n = 177)	12,2	30,5
IGHV be mutacijos (> 98%) (n = 227)	11,7	17,3
β2M ≤ 3 500 µg/l (n = 109)	13,8	25,5
β2M > 3 500 µg/l (n = 322)	11,6	19,6
ZAP-70 teigiamas (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 tarpinis (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 neigiamas (n = 100)	13,8	25,6
IGHV mutacija ir ZAP-70 neigiamas (n = 60)	10,5	NP
IGHV mutacija ir ZAP-70 teigiamas (n = 35)	7,9	27,2
IGHV be mutacijos ir ZAP-70 neigiamas (n = 27)	16,7	16,2
IGHV be mutacijos ir ZAP-70 teigiamas (n = 122)	11,2	16,2
Santrumpos. β2M = beta-2 mikroglobulinas, PI = pasikliautinis intervalas; CIRS-G = angl., <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i> – kaupiamasis ligos įvertinimo balas senyvų pacientų grupėje, LLL = lėtinė limfocitinė leukemija, KrKl = kreatinino klirensas, ECOG = angl., <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – Rytų kooperatinė onkologų grupė, IGHV = angl., <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> – imunoglobulino sunkiosios grandinės kintama sritis, NPK = nepriklausomos peržiūros komitetas, N = tiriamųjų skaičius, NP = nepasiekta, ILLNP = išgyvenimo laikotarpis, per kurį liga neprogresavo, ZAP-70 = angl., <i>Zeta-Chain-associated protein kinase 70</i> – su zeta gradine susijusi proteinkinazė 70.		

Duomenys apie heterogeninę ne baltaodžių populiaciją ir pacientus, kurių veiklumo būklė yra įvertinta 2 balais pagal ECOG, yra riboti.

1 paveikslėlis NPK pateikti ILLNP Kaplan-Meier įverčiai anksčiau negydytos LLL atveju CLL



Lentelė Nr. 2 Antrinių baigčių gydant Arzerra kartu su chlorambuciliu, palyginti su gydymu chlorambuciliu anksčiau negydytos LLL atveju, suvestinė

NPK įvertintos antrinės baigtys	Chlorambucilis (N = 226)	Arzerra ir chlorambucilis (N = 221)
BAD (%)	69	82
95% PI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
p reikšmė	p < 0,001	
VA (%)	1	12
VA be MLLR (% VA)	0	37
Atsako trukmės mediana, visi pacientai, mėnesiai	13,2	22,1
95% PI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
p reikšmė	p < 0,001	
Santrumpos. PI = pasikliautinis intervalas, LLL = lėtinė limfocitinė leukemija, VA = visiškas atsakas, NPK = nepriklausomos peržiūros komitetas, MLLR = minimalūs liekamieji ligos reiškiniai, N = tiriamųjų skaičius, BAD = bendrojo atsako dažnis.		

OMB115991 tyrimo metu buvo įvertintas gydymo Arzerra kartu su bendamustinu veiksmingumas 44 pacientams, sergantiems anksčiau negydyta LLL, ir buvo nuspręsta, kad jiems negalima skirti gydymo pagal planą, kurio pagrindą sudaro fludarabinas. Pacientams buvo suleista kas mėnesinę Arzerra infuziją į veną (pirmąjį ciklą 300 mg dozė pirmąją parą ir 1000 mg dozė 8-ąją parą; vėlesniais ciklais – 1000 mg dozė pirmąją kiekvieno 28 dienų ciklo parą) derinyje su 90 mg/m² bendamustino doze į veną pirmąją ir antrąją kiekvieno 28 dienų ciklo parą. Pacientai buvo gydyti ne ilgiau kaip 6 ciklus. Pacientams užbaigtų ciklų skaičiaus mediana buvo lygi 6 (suvartota visa Arzerra dozė yra 6300 mg).

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo BAD, kuri įvertinto tyrėjas pagal 2008 IWCLL gaires.

Šio tyrimo duomenys parodė, kad gydymas Arzerra derinyje su bendamustinu yra veiksmingas ir užtikrina 95% BAD (95% PI: 85, 99) ir 43% VA. Daugiau kaip pusė pacientų (56%), kuriems pasireiškė VA, neturėjo MLLR užbaigus gydymą tiriamuoju vaistiniu preparatu.

Nėra Arzerra vartojimo derinyje su bendamustinu ar chlorambuciliu palyginimo su gydymo planais, kurių pagrindą sudaro rituksimabas, pavyzdžiui, rituksimabo vartojimu kartu su chlorambuciliu, duomenų. Taigi tokio naujo derinio vartojimo naudingumas, palyginti su gydymo planais, kurių pagrindą sudaro rituksimabas, nežinomas.

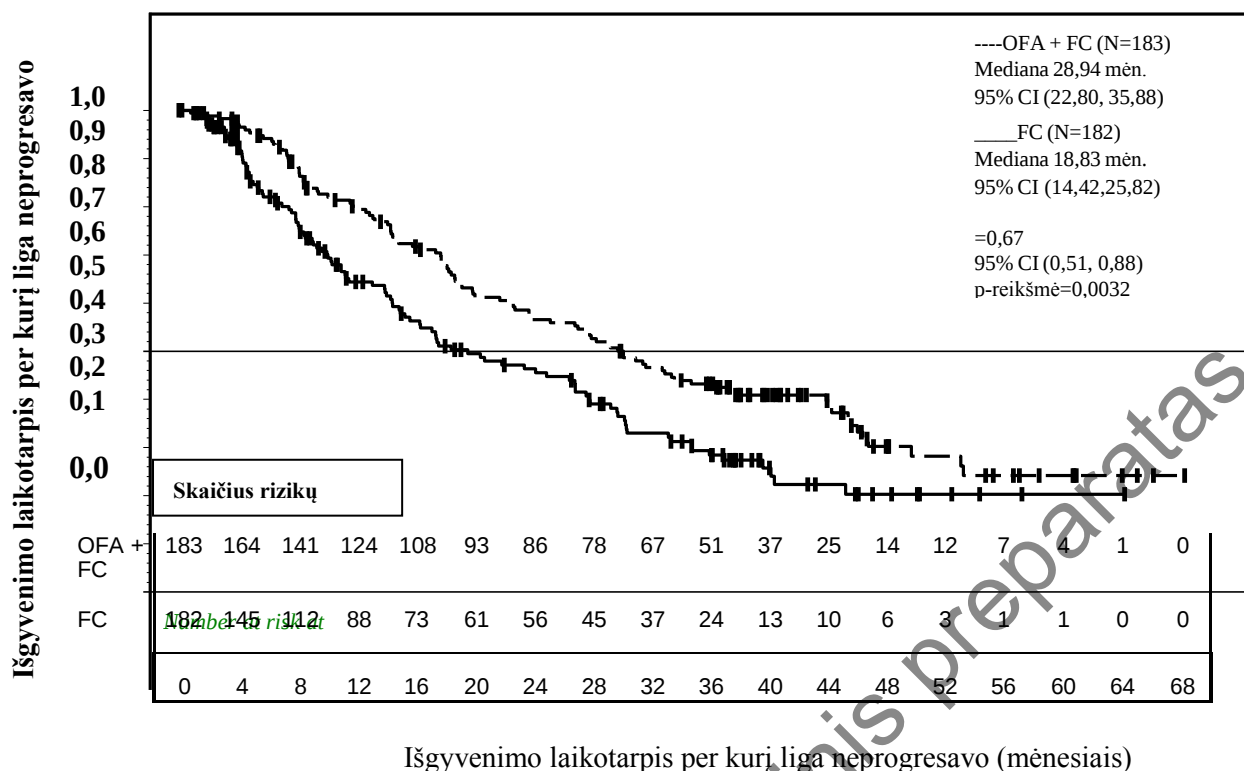
Recidyvuojanti LLL

OMB110913 (keliuose centruose atliktame atsitiktinių imčių, atvirame, paralelinių grupių) tyrime, kurio metu buvo įvertintas gydymo ofatumumabu derinyje su fludarabinu ir ciklofosfamidu veiksmingumas, palyginti su gydymu fludarabinu ir ciklofosfamidu, 365 pacientams, kuriems buvo diagnozuota recidyvuojanti LLL (apibrėžiama kaip pacientas, kuriam buvo skirtas bent vienas ankstesnis LLL gydymas ir anksčiau pasiekta visiška arba dalinė remisija/atsakas, bet po šešių ar daugiau mėnesių pasireiškė ligos progresavimo požymių). Pradiniai ligos požymiai ir prognostiniai žymenys buvo proporcingi tarp gydymo grupės ir recidyvuojančia LLL sergančiųjų populiacijos. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 61 metai (ribos: nuo 32 iki 90 metų, 7% buvo 75 metų ar vyresni), 60% buvo vyrai ir atitinkamai 16%, 55% ir 28% pacientų buvo A, B ir C ligos stadija pagal Binet. Daugumai pacientų (81%) buvo skirtas 1-2 ankstesni gydymo būdai (iš jų apie 50% buvo skirtas 1 ankstesnis gydymas) ir 21% pacientų anksčiau buvo gydyti rituksimabu. Bendro ligos sunkumo vertinimo skalės (angl. *Cumulative Illness Rating Scale, CIRS*) rezultatų mediana buvo 7 (ribos: nuo 4 iki 17), 36% pacientų kreatinino klirensas buvo <70 ml/min, 93% pacientų būklė 0 arba 1 balas pagal ECOG. Duomenys apie heterogeninę ne baltaodžių populiaciją ir pacientus, kurių veiklumo būklė yra įvertinta 2 balais pagal ECOG, yra riboti.

Pacientams buvo suleista ofatumumabo infuzija į veną (pirmąjį ciklą 300 mg dozė pirmąją parą ir 1000 mg dozė 8-ąją parą; vėlesniais ciklais – 1000 mg dozė pirmąją kiekvieno 28 dienų ciklo parą). Apytiksliai 90% pacientų gydymas ofatumumabu buvo taikytas 3-6 ciklus ir 66% pacientų užbaigti 6 ciklai.

Pagal užkoduotą nepriklausomo peržiūros komiteto (angl. *Independent review committee, IRC*) įvertinimą, remiantis atnaujintomis Nacionalinio vėžio instituto darbo grupės (NVI-WG) gairėmis (2008), pirminė vertinamoji baigtis - išgyvenimo laikotarpis, per kurį liga neprogresavo (ILLNP) buvo pratęstas ofatumumabo ir fludarabino-ciklofosfamido (OFA + FC) pacientų grupėje, lyginant su fludarabino-ciklofosfamido (FC) grupe (28,9 mėn.o, palyginti su 18,8 mėn.; SR: 0,67; 95% PI: 0,51 0,88, p = 0,0032), gautas rezultatas parodė statistiškai reikšmingą ILLNP medianos pagerėjimą 10 mėnesių (2 paveikslėlis). ILLNP, remiantis vietiniu (tyrėjo) vertinimu atitiko pirminę vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai reikšmingą ILLNP medianos pagerėjimą maždaug 11 mėnesių (OFA + FC 27,2 mėn., palyginti su 16,8 mėn. FC; SR = 0,66 (95% PI: 0,51, 0,85, p = 0,0009).

2 paveikslėlis ILLNP pateikti Kaplan-Meier įverčiai, sergant recidyvuojančia LLL



Bendrojo atsako dažnis (BAD) įvertintas IRC pagal NVI-WG (2008) gaires. BAD buvo didesnis OFA + FC vartojusiųjų grupėje, lyginant su FC vartojusiųjų grupe (84% prieš 68%, $p = 0,0003$). Laikotarpio iki kito gydymo mediana buvo ilgesnė OFA + FC grupėje, lyginant su FC grupe (48,1 mėn., palyginti su 40,1 mėn.; SR: 0,73; 95% PI: 0,51-1,05). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo ilgesnė OFA + FC vartojusiųjų grupėje, lyginant su FC vartojusiųjų grupe (42,1 mėn., palyginti su 26,8 mėn.; SR: 0,63; 95% PI: 0,45-0,87).

Laikotarpiu, kurio mediana maždaug 34 mėn., gauta pranešimų apie 67 (37%) mirties atvejus OFA + FC grupėje ir 69 (38%) mirties atvejus FC grupėje. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai parodė SR = 0,78 (56,4 mėn., palyginti su 45,8 mėn., OFA + FC vartojusiųjų grupėje, palyginti su FC vartojusiųjų grupe; 95% PI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Refrakterinė LLL

Arzerra monoterapija buvo taikyta 223 pacientams, sergantiems refrakterine a LLL (Hx-CD20-406 tyrimas). Pacientų amžiaus vidurkis buvo 64 metai (ribos: nuo 41 iki 87 metų), dauguma iš jų buvo vyrai (73%) ir baltodžiai (96%). Pacientams vidutiniškai 5 kartus buvo taikyta ankstesnė terapija, įskaitant gydymą rituksimabu (57%). Iš šių 223 pacientų, 95 pasireiškė atsparumas gydymui fludarabinu ir alemtuzumabu (apibūdinamas nors dalinio atsako į gydymą fludarabinu ir alemtuzumabu nebuvimu arba liga progresavo per 6 mėnesius po paskutiniosios fludarabino ar alemtuzumabo dozės pavartojimo). Buvo žinomi 209 pacientų pradiniai citogenetiniai (FISH) duomenys. Normalų kariotipą turėjo 36 pacientai, o chromosomų aberacijų buvo nustatyta 174 pacientams. Iš jų 47 pacientams nustatyta 17p delecija, 73 pacientams – 11q delecija, 23 pacientams – 12q trisomija ir 31 pacientui buvo nustatyta vienintelė aberacija 13q delecija.

Pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas fludarabinui ir alemtuzumabui, BAD buvo 49%, (tyrimo veiksmingumo duomenų suvestinę žr. lentelėje Nr. 3). Pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymas rituksimabu (monoterapija arba vartotas kartu su kitais vaistiniais preparatais), reagavo į gydymą Arzerra panašiu dažnumu, į pacientus, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas rituksimabu.

Lentelė Nr. 3 Pacientų, sergančių refrakterine LLL, atsako į Arzerra suvestinė

(Svarbiausia) vertinamoji baigtis ¹	Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas fludarabinui ir alemtuzumabui n = 95
Bendrasis atsako dažnis Reagavę pacientai, n (%) 95,3% PI (%)	47 (49) 39, 60
Atsako dažnis pacientams, kuriems anksčiau taikytas gydymas rituksimabu Reagavę pacientai, n (%) 95% PI (%)	25/56 (45) 31, 59
Atsako dažnis pacientams, kuriems nustatyta chromosomų anomalijų 17p delecija Reagavę pacientai, n (%) 95% PI (%) 11q delecija Reagavę pacientai, n (%) 95% PI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Vidutinis bendrasis išgyvenamumas Mėnesiai 95% PI	13,9 9,9, 18,6
Išgyvenamumo laikotarpis, per kurį liga neprogresavo Mėnesiai 95% PI	4,6 3,9, 6,3
Vidutinė atsako trukmė Mėnesiai 95% PI	5,5 3,7, 7,2
Vidutinis laikotarpis iki kito LLL gydymo Mėnesiai 95% PI	8,5 7,2, 9,9
¹ Bendrąjį atsaką įvertino nepriklausomas atsako komitetas, naudodamas 1996 m. NCI-WG LLL gaires.	

Pagerėjimas irgi buvo įvertintas pagal NCI-WG atsako kriterijus. Jie apima pagerėjimą, atsižvelgiant į somatinius simptomus, limfadenopatiją, organomegaliją ar citopenijas (žr. lentelę Nr. 4).

Lentelė Nr. 4 Atsparių pacientų, kuriems prieš pradedant gydymą buvo sutrikimų, klinikinės būklės pagerėjimo, kurio trukmė ne mažesnė kaip 2 mėnesiai, suvestinė

Veiksmingumo vertinamoji baigtis arba hematologiniai parametrai ^a	Pacientai, kurių būklė pagerėjo / pacientai, kuriems prieš pradedant gydymą, buvo sutrikimų (%)
	Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas fludarabinui ir alemtuzumabui
Limfocitų kiekis ≥ 50% sumažėjimas Normalizavimasis (≤ 4 x 10 ⁹ /l)	49/71 (69) 36/71 (51)
Visiškas somatinių simptomų išnykimas ^b	21/47 (45)
Limfadenopatija ^c ≥ 50% pagerėjimas Visiškas išnykimas	51/88 (58) 17/88 (19)
Splenomegalija ≥ 50% pagerėjimas Visiškas išnykimas	27/47 (57) 23/47 (49)
Hepatomegalija ≥ 50% pagerėjimas Visiškas simptomų išnykimas	14/24 (58) 11/24 (46)
Hemoglobino koncentracija nuo < 11 g/dl prieš pradedant gydymą iki > 11 g/dl po gydymo pradžios	12/49 (24)
Trombocitų kiekis nuo ≤ 100 x 10 ⁹ /l prieš pradedant gydymą iki > 50% padidėjimo ar > 100 x 10 ⁹ /l po gydymo pradžios	19/50 (38)
Neutrofilai < 1 x 10 ⁹ /l prieš pradedant gydymą iki > 1,5 x 10 ⁹ /l	1/17 (6)
^a Neįtraukti pacientų apsilankymai po pirmojo kraujo perpylimo, gydymo eritropoetinu ar gydymo augimo faktoriais datos. Pacientams, apie kuriuos duomenų prieš pradedant tyrimą nebuvo, pradiniais laikyti paskutinio planinio ar nenumatyto stebėjimo duomenys. ^b Visiškas somatinių simptomų nebuvimas (pireksija, prakaitavimas naktimis, nuovargis, kūno svorio mažėjimas) apibūdinamas jokių simptomų nebuvimu prieš pradedant gydymą ir jokių simptomų neatsiradimu. ^c Limfadenopatija buvo išmatuota didžiausių skersmenų suma (DSS) fizinio tyrimo metu.	

Be to, Arzerra buvo skirtas vartoti grupei pacientų (n = 112), kuriems pasireiškė labai padidėjusių limfmazgių limfadenopatija (apibūdinama bent vienu limfmazgiu > 5 cm), kuriems irgi pasireiškė atsparumas fludarabinui. BAD šioje grupėje buvo 43% (95,3% PI: 33, 53). Vidutinis išgyvenamumo laikotarpis, per kurį liga neprogresavo, truko 5,5 mėnesio (95% PI: 4,6, 6,4), o vidutinis bendrasis išgyvenamumas 17,4 mėnesio (95% PI: 15,0, 24,0). Atsako dažnis pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas rituksimabu, buvo 38% (95% PI: 23, 61). Atsižvelgiant į anksčiau išvardytus veiksmingumo vertinamąją baigtį ir kraujo tyrimų rodmenis, šiems pacientams nustatytas panašus klinikinis pagerėjimas kaip ir pacientams, kuriems pasireiškė atsparumas ir fludarabinui, ir alemtuzumabui.

Papildomos grupės pacientai (n = 16), kurie netoleravo ar negalėjo vartoti fludarabino ir (arba) netoleravo gydymo alemtuzumabu, buvo gydyti Arzerra. Bendrasis atsako dažnis šioje grupėje buvo 63% (95,3% PI: 35, 85).

Atviru būdu buvo atliktas dviejų grupių atsitiktinių imčių tyrimas (OMB114242), kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuota fludarabinui atspari LLL su labai padidėjusiais limfmazgiais ir buvo neveiksmingas pirmiau taikytas gydymas ne mažiau kaip 2 būdais (n = 122), kurio metu buvo palyginta monoterapija Arzerra (n = 79) su gydytojo pasirinktu gydymo būdu (n = 43). Statistiškai reikšmingų NPK įvertintos svarbiausiosios vertinamosios baigties ILLNP skirtumų nebuvo (5,4, palyginti su 3,6 mėnesiais, SR = 0,79, p = 0,27). Duomenys apie ILLNP monoterapijos Arzerra grupėje buvo panašūs į duomenis, gautus monoterapijos Arzerra tyrimo Hx-CD20-406 metu. Duomenys apie nepageidaujamus reiškinius Arzerra grupėje OMB114242 tyrimo metu atitiko duomenis apie Arzerra saugumą, gautus HX-CD20-406 ir kitų LLL tyrimų metu.

Atliktas dozės ribų nustatymo tyrimas (Hx-CD20-402), kuriame dalyvavo 33 pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari LLL. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 61 metai (ribos: nuo 27 iki 82 metų), dauguma iš jų buvo vyrai (58%), visi tiriamieji buvo baltaodžiai. Vartojant Arzerra (4 infuzijos vieną kartą per savaitę kas savaitę), didžiausios dozės grupėje (pirmoji dozė 500 mg, antroji, trečioji ir ketvirtoji po 2000 mg) objektyvaus atsako dažnis buvo 50%, 12 atvejų pasireiškė dalinė remisija ir vienu dalinė limfmazgių remisija. Didžiausios dozės grupėje vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo truko 15,6 savaitės (95% PI: 15, 22,6) visoje analizuojamoje populiacijoje ir 23 savaitės (PI: 20, 31,4) reagavusių pacientų grupėje. Atsako trukmė buvo 16 savaičių (PI: 13, 19), o laikotarpis iki kito LLL gydymo 52,4 savaitės (PI: 36,9 – neišmatuojamas).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti lėtinės limfocitinės leukemijos gydymo Arzerra tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendra ofatumumabo farmakokinetika buvo vienoda visose indikacijose, vartojant atskirai ar kartu su fludarabinu ir ciklofosfamidą ar chlorambuciliu. Ofatumumabui būdinga netiesinė farmakokinetika, susijusi su jo per laiką mažėjančiu klirensu.

Absorbcija

Skiriamos Arzerra infuzijos į veną. Dėl to absorbcija yra neaktuali.

Pasiskirstymas

Ofatumumabo pasiskirstymo tūris yra mažas, vidutinio Vss ribos buvo nuo 1,7 iki 8,1 l (tyrimų metu, vartojant įvairias dozes ir infuzijų skaičių).

Biotransformacija

Ofatumumabas yra baltymas, tikimasi, kad dėl metabolizmo jis skyla į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis dėl visur esančių proteolizinių fermentų veikimo. Klasikiniai metabolizmo tyrimai neatlikti.

Eliminacija

Ofatumumabas eliminuojamas dviem būdais: nuo taikinio nepriklausomu būdu, kaip kitos IgG molekulės, ir taikinio veikiamu būdu, kuris susijęs su prisijungimu prie B ląstelių. Nustatytas greitas ir pastovus CD20⁺ B ląstelių nykimas po pirmosios ofatumumabo infuzijos, dėl to sumažėja CD20⁺ ląstelių, galinčių prisijungti antikūnius vėlesnių infuzijų metu, kiekis. Dėl to ofatumumabo klirensas mažesnis, o $t_{1/2}$ reikšmė reikšmingai didesnė po paskutiniosios infuzijos, palyginti su pradine. Kas savaitę kartotinai infuzuojant vaistinį preparatą, ofatumumabo AUC ir C_{max} didėja daugiau nei tikėtasi dėl kaupimosi, remiantis pirmosios infuzijos duomenimis.

Pagrindiniai farmakokinetikos parametrai, ofatumumabo vartojant vieno ar kartu su kitais vaistiniais preparatais, pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė Ofatumumabo farmakokinetikos parametrai (geometrinis vidurkis)

Populiacija (gydymas)	Dozavimo režimas	Ciklas ⁽¹⁾	C_{max} (µg/ml)	AUC (µg.val./ml)	CL (ml/val.)	$t_{1/2}$ (paros)
Refrakterinė LLL (ofatumumabas)	1-a infuzija (300 mg)	1 ciklas	61,4			
	2000 mg: 8 infuzijos kas savaitę, po kurių atliekamos 4 infuzijos kas mėnesį	12-a dozė	827	166000	12,1	11,5
Anksčiau negydyti pacientai (ofatumumabas + chlorambucilis)	1-a infuzija (300 mg)	1 ciklas	51,8	2620		
	1000 mg infuzijos kas mėnesį	4 ciklas	285	65100	15,4	18,5
Recidyvuojanti LLL (ofatumumabas + FC)	1-a infuzija (300 mg)	1 ciklas	61,4	3560		
	1000 mg infuzija 8-ąją 1-ojo ciklo dieną, po kurios atliekamos 1000 mg infuzijos kas mėnesį	4 ciklas	313	89100	11,2	19,9
⁽¹⁾ Ciklas, kurio farmakokinetikos parametrai pateikti šioje lentelėje. C_{max} : didžiausia ofatumumabo koncentracija infuzijos pabaigoje, AUC: ofatumumabo ekspozicija per dozavimo laikotarpį, klirensas: ofatumumabo klirensas po kelių dozių, $t_{1/2}$: galutinis pusinės eliminacijos laikas Skaičiai suapvalinti iki trijų reikšminių skaitmenų						

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Nustatyta, kad amžius visose analizuojamosiose tiriamosiose pacientų, kurių amžius buvo nuo 21 iki 87 metų, grupėse nebuvo reikšmingas ofatumumabo farmakokinetikos veiksnys.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme duomenų nėra.

Lytis

Remiantis kryžminio tyrimo populiacijos duomenų analize, lytis darė vidutinę įtaką (12%) ofatumumabo centrinio pasiskirstymo tūriui, didžiausi C_{max} ir AUC rodmenys buvo nustatyti moteriškos lyties pacientams (šios analizės duomenimis, 48% pacientų buvo vyriškos lyties ir 52% moteriškos lyties). Manoma, kad toks poveikis nėra kliniškai reikšmingas ir dozės dėl to rekomenduojama nekeisti.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kryžminio tyrimo populiacijos duomenų analizė parodė, kad prieš pradedant gydymą apskaičiuotas kreatinino klirensas nėra reikšmingas veiksnys ofatumumabo farmakokinetikai pacientų, kurių apskaičiuoto kreatinino klirenso ribos yra nuo 26 iki 287 ml/min., organizme. Pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 30 ml/min.) dozės rekomenduojama nekeisti. Farmakokinetikos duomenys apie pacientus, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra riboti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų kepenų funkcijos sutrikimo poveikiui ištirti neatlikta. IgG1 molekulės, pavyzdžiui, ofatumumabo, katabolizuojamos veikiant visur (ne tik kepenų audinyje) esantiems proteoliziniams fermentams. Dėl to kepenų funkcijos pokyčiai ofatumumabo eliminacijos veikti neturėtų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vartojant vaistinį preparatą į veną arba po oda beždžionėms, kaip numatyta, sumažėjo B ląstelių kiekis periferiniame kraujyje ir limfoidiniame audinyje, o vartojimas nebuvo susijęs su jokiais toksinio poveikio reiškiniais. Kaip ir numatyta, pastebėtas IgG-humoralinio imuninio atsako į *Keyhole limpet* moliuško hemocianiną sumažėjimas, vis dėlto uždelsto tipo padidėjusio jautrumo atsakas nepasireiškė. Kelių gyvūnų organizme greičiausiai dėl beždžionės antikūnių prieš vaistinius preparatus, esančių raudonųjų ląstelių paviršiuje, sustiprėjo raudonųjų kraujo ląstelių irimas. Šių beždžionių organizme stebėtas atitinkamas retikuliocitų kiekio padidėjimas, kuris rodo kaulų čiulpų regeneracijos atsaką.

100 mg/kg ofatumumabo dozės į veną vieną kartą per savaitę vartojimas *Cynomolgus* vaikingoms beždžionėms nuo 20 iki 50 vaikingumo paros toksinio poveikio patelei ar vaisiui arba teratogeninio poveikio nesukėlė. Organogenezės pabaigoje (48-ąją vaikingumo parą) ofatumumabo ekspozicija (AUC_{inf}) atitiko 0,46-3,6 karto žmogaus ekspoziciją po aštuntos 2000 mg maksimalios rekomenduojamos žmogaus dozės (MRŽD) infuzijos. 100-tąją vaikingumo parą nustatytas su ofatumumabo farmakologiniu poveikiu susijęs B ląstelių kiekio sumažėjimas vaisiaus virkštelės kraujyje ir vaisiaus blužnies audinyje. Blužnies svoris sumažėjo maždaug 15% mažų dozių grupėje ir maždaug 30% didelių dozių grupėje, lyginant su kontrolinėmis reikšmėmis. Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai neatlikti. Dėl to postnatalinis sveikimas nenustatytas.

Ofatumumabas yra monokloninis antikūnis, dėl to ofatumumabo genotoksinio ar kancerogeninio poveikio tyrimai neatlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Argininas
Natrio acetatas (E262)
Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E433)
Dinatrio edetatas (E386)
Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Flakonas
3 metai

Praskiestas infuzinis tirpalas

Cheminės ir fizikinės savybės išlieka nepakitusios 48 val., jeigu aplinkos temperatūra ne aukštesnė kaip 25 °C.

Mikrobiologinio saugumo požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir laikymo sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet normaliai negalima laikyti ilgiau kaip 24 val. 2-8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas ruošiamas/praskiedžiamas kontroliuojamomis ir atitinkamai patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakonus laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidraus I tipo stiklo flakonai su bromobutilo gumos kamščiu ir sandariu virš jo esančiu aliuminio uždoriu. Flakone yra 5 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Arzerra tiekiamas pakuotėmis po 3 flakonus.

Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidraus I tipo stiklo flakonai su bromobutilo gumos kamščiu ir sandariu virš jo esančiu aliuminio uždoriu. Flakone yra 50 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Arzerra tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Skiedimas

Arzerra koncentrate infuziniam tirpalui nėra konservantų, dėl to skiesti vaistinį preparatą reikia aseptinėmis sąlygomis. Praskiestą infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 24 valandas po paruošimo. Praėjus šiam laikui, visą nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Prieš praskiedžiant Arzerra

Reikia patikrinti Arzerra koncentratą, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Ofatumumabas turi būti bespalvis ar gelsvas tirpalas. Jeigu tirpalo spalva pakitusi, Arzerra koncentrato vartoti negalima.

Apžiūrint, ofatumumabo flakonų negalima kratyti.

Kaip praskiesti infuzinį tirpalą

Arzerra koncentratą prieš vartojimą reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu, laikantis aseptikos reikalavimų.

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

300 mg dozė: sunaudoti 3 flakonus (iš viso 15 ml, viename flakone yra 5 ml)

- Iš 1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo maišelio reikia ištraukti ir išmesti 15 ml tirpalo;
- Ištraukti 5 ml ofatumumabo iš kiekvieno iš 3 flakonų ir sušvirkšti į 1000 ml maišelį;
- Negalima kratyti; praskiestą tirpalą sumaišyti atsargiai apverčiant.

Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui

1000 mg dozė: sunaudoti 1 flakoną (iš viso 50 ml, viename flakone yra 50 ml)

- Iš 1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo maišelio reikia ištraukti ir išmesti 50 ml tirpalo;
- Ištraukti 50 ml ofatumumabo iš flakono ir sušvirkšti į 1000 ml maišelį;
- Negalima kratyti; praskiestą tirpalą sumaišyti atsargiai apverčiant.

2000 mg dozė: sunaudoti 2 flakonus (iš viso 100 ml, viename flakone yra 50 ml)

- Iš 1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo maišelio reikia ištraukti ir išmesti 100 ml tirpalo;
- Ištraukti 50 ml ofatumumabo iš kiekvieno iš 2 flakonų ir sušvirkšti į 1000 ml maišelį;
- Negalima kratyti; praskiestą tirpalą sumaišyti atsargiai apverčiant.

Kaip vartoti praskiestą tirpalą

Arzerra negalima suleisti sušvirkščiant į veną arba švirkštine pompa. Vaistinį preparatą reikia vartoti naudojant infuziją į veną pompą.

Infuziją reikia užbaigti per 24 valandas po vaistinio preparato paruošimo. Praėjus šiam laikui, visą nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Arzerra negalima maišyti arba vartoti infuzijų būdu kartu su kitais vaistiniais preparatais arba tirpalais į veną. Kad būtų išvengta maišymosi, prieš vartojant ofatumumabą ir po ofatumumabo pavartojimo infuzijų sistemą reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu.

Anksčiau negydyta LLL ir recidyvuojanti LLL

Pirmąją infuziją reikia suleisti per 4,5 valandos (žr. 4.2 skyrių) per periferinę sistemą ar ilgalaikį kateterį, laikantis toliau nurodyto plano.

Jeigu pirmoji infuzija buvo užbaigta be sunkios nepageidaujamos reakcijos, kitas 1000 mg infuzijas reikia suleisti per 4 valandas (žr. 4.2 skyrių) per periferinę sistemą ar ilgalaikį kateterį, laikantis toliau nurodyto plano. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. 4.2 skyriuje).

Infuzijos planas

Laikas po infuzijos pradžios (minutėmis)	1 infuzija	Vėlesnės infuzijos*
	Infuzijos greitis (ml/val.)	Infuzijos greitis (ml/val.)
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
*Jeigu ankstesnė infuzija buvo užbaigta be sunkios NRV. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios NRV, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. 4.2 skyriuje).		

Refrakterinė LLL

Pirmąją ir antrąją infuzijas reikia suleisti per periferinę sistemą arba nuolatinį kateterį per 6,5 valandos (žr. 4.2 skyrių), laikantis toliau nurodyto plano.

Jeigu antroji infuzija buvo baigta be sunkių nepageidaujamų reakcijų, kitas infuzijas (3-12) reikia suleisti per periferinę sistemą arba nuolatinį kateterį per 4 valandas (žr. 4.2 skyrių), laikantis toliau esančio plano. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. 4.2 skyriuje).

Infuzijos planas

Laikas po infuzijos pradžios (minutėmis)	1 ir 2 infuzijos	Nuo 3* iki 12 infuzijos
	Infuzijos greitis (ml/val.)	Infuzijos greitis (ml/val.)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Jeigu antroji infuzija buvo baigta be sunkių NRV. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios NRV, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. 4.2 skyriuje).		

Jeigu pasireiškia kokios nors nepageidaujamos reakcijos, reikia mažinti infuzijos greitį (žr. 4.2 skyrių).

Pašalinimas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/10/625/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. balandžio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. vasario 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI,
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše ir tolesnėse jo versijose (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintse tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Ofatumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre yra 20 mg ofatumumabo.
Viename flakone 5 ml yra 100 mg ofatumumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: arginino, natrio acetato (E262), natrio chlorido, polisorbato 80 (E433), dinatrio edetato (E386), vandenilio chlorido rūgšties (E507), injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

100 mg/5 ml

3 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/625/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arzerra 100 mg sterilus koncentratas
Ofatumumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Ofatumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre yra 20 mg ofatumumabo.
Viename l flakone 50 m yra 1000 mg ofatumumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: arginino, natrio acetato (E262), natrio chlorido, polisorbato 80 (E433), dinatrio edetato (E386), vandenilio chlorido rūgšties (E507), injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

1000 mg/50 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/625/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arzerra 1000 mg sterilus koncentratas
Ofatumumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1000 mg/50 ml

6. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arzerra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui Arzerra 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui Ofatumumabas (*Ofatumumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Arzerra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Arzerra
3. Kaip skiriamas Arzerra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arzerra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arzerra ir kam jis vartojamas

Arzerra sudėtyje yra ofatumumabo, kuris priklauso vaistų, vadinamų monokloniniais antikūniais, grupei.

Arzerra gydoma lėtinė limfocitinė leukemija (LLL). LLL yra kraujo vėžys, kuris pažeidžia tam tikros rūšies baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais. Limfocitai dauginasi pernelyg greitai ir gyvuoja pernelyg ilgai, todėl cirkuliuojančiame kraujyje jų kiekis tampa per didelis. Liga gali pažeisti ir kitus jūsų kūno organus. Arzerra sudėtyje esantys antikūniai atpažįsta limfocitų paviršiuje esančią medžiagą ir sunaikina limfocitus.

2. Kas žinotina prieš skiriant Arzerra

Arzerra skirti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) ofatumumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Kreipkitės į gydytoją, jeigu galvojate, kad jums yra tokia būklė.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš skiriant Arzerra:

- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **plaučių liga**.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu galvojate, kad yra tokia būklė. Gydantis Arzerra, gali prireikti papildomai pasitikrinti.

Jūsų gydytojas gali išmatuoti elektrolitų, pavyzdžiui, magnio ir kalio koncentracijas Jūsų kraujyje prieš pradėdamas gydymą ir gydymo Arzerra metu. Gydytojas gali Jums skirti gydymą, jeigu aptiktas bet koks elektrolitų pusiausvyros sutrikimas.

Vakcinacija ir Arzerra

Jeigu esate skiepijamas bet kuria vakcina, pasakykite gydytojui arba kitam vakciną švirkščiančiam asmeniui, kad esate gydomas Arzerra. Atsakas į vakciną gali susilpnėti ir gali būti nepakankama apsauga.

Hepatitas B

Prieš skiriant gydymą vaistu Azerra Jums turi būti atlikti tyrimai dėl hepatito B (kepenų ligos). Jeigu esate sirgęs hepatitu B, Arzerra gali vėl suaktyvinti jį. Norėdamas Jus apsaugoti nuo to, gydytojas gali skirti atitinkamų antivirusinių vaistų.

Jeigu sergate arba esate sirgęs hepatitu B, prieš vartojant Arzerra, apie tai pasakykite gydytojui.

Su infuzija susijusios reakcijos

Leidžiant šios grupės vaistus (monokloniniai antikūniai), gali kilti su infuzija susijusių reakcijų. Turėsite vartoti vaistų, pavyzdžiui, antihistamininių preparatų, steroidų ar skausmą malšinančių vaistų, kurie padės sumažinti bet kurią reakciją. Taip pat žr. 4 skyrių.

Jeigu galvojate, kad anksčiau pasireiškė tokia pati reakcija, prieš vartojant Arzerra, apie tai pasakykite gydytojui.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Vartojant į Arzerra panašius vaistus, pasireiškė sunki, gyvybei pavojinga smegenų būklė progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL). **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu susilpnėjo atmintis, sutriko mąstymas, sunku vaikščioti arba apakote. Jeigu tokių simptomų buvo prieš pradedant gydymą Arzerra, **nedelsdami pasakykite gydytojui** apie kokius nors šių simptomų pokyčius.

Žarnų obstrukcija

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas arba pilvo skausmas. Tai gali būti užsikimšimo žarnyne simptomai, ypač ankstyvais gydymo etapais.

Vaikams ir paaugliams

Ar Arzerra veikia vaikų ir paauglių organizmą, nežinoma. Todėl Arzerra nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Arzerra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai apima vaistažolinius vaistus ir kitus vaistus, kurių Jūs galite įsigyti be recepto.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumo metu vartoti Arzerra paprastai nerekomenduojama.

- Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Jūsų gydytojas įvertins naudos Jums ir rizikos Jūsų vaisiui vartojant Arzerra nėštumo metu santykį.
- Naudokite patikimą kontracepcijos metodą, kad nepastotumėte gydantis Arzerra ir vėliau dar bent 12 mėnesių po paskutinės Arzerra dozės. Jei planuojate pastoti po šio laikotarpio, pasitarkite su savo gydytoju.
- Jeigu pastojote gydymo Arzerra metu, pasakykite gydytojui.

Nežinoma, ar Arzerra sudėtyje esančios medžiagos išsiskiria į motinos pieną. Žindyti nerekomenduojama gydymo Arzerra metu ir vėliau dar 12 mėnesių po paskutinės dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Arzerra veiktų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Arzerra sudėtyje yra natrio

Vienoje Arzerra 300 mg dozėje yra 34,8 mg natrio, vienoje 1000 mg dozėje yra 116 mg natrio, o vienoje 2000 mg dozėje yra 232 mg natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip skiriamas Arzerra

Jeigu kyla kokių nors klausimų dėl Arzerra vartojimo, klauskite gydytojo ar slaugytojo, kuris skiria infuziją.

Įprasta dozė

Įprasta pirmosios infuzijos Arzerra dozė yra 300 mg. Kitų infuzijų metu ši dozė bus didinama, paprastai iki 1000 mg arba 2000 mg.

Kaip vartojamas vaistas

Arzerra suleidžiamas į veną (intraveniškai) infuzijos būdu (per lašelinę) per keletą valandų.

Jeigu anksčiau nebuvo gydytas nuo LLL, Jums bus suleista ne daugiau kaip 13 infuzijų. Jums bus suleista pradinė infuzija, o po 7 dienų vėl bus leidžiama kita infuzija. Vėlesnės infuzijos bus leidžiamos vieną kartą per mėnesį ne ilgiau kaip 11 mėnesių.

Jeigu anksčiau buvote gydytas nuo LLL, bet liga atsinaujino, Jums bus suleistos ne daugiau kaip 7 infuzijos. Jums bus suleista pradinė infuzija, o po 7 dienų vėl bus leidžiama kita infuzija. Vėlesnės infuzijos bus leidžiamos vieną kartą per mėnesį ne ilgiau kaip 6 mėnesius.

Jeigu anksčiau buvote gydytas nuo LLL, Jums paprastai bus skiriamas 12 infuzijų kursas.

Infuzijos bus leidžiamos vieną kartą per savaitę aštuonias savaites. Po to bus daroma keturių ar penkių savaičių pertrauka. Vėlesnės infuzijos bus leidžiamos vieną kartą per mėnesį keturis mėnesius.

Vaistai, kurie vartojami prieš kiekvieną infuziją

Prieš kiekvieną Arzerra infuziją bus taikoma **premedikacija** (t. y. turėsite vartoti vaistų, kurie padeda sumažinti su infuzija susijusias reakcijas). Tokie vaistai yra antihistamininiai preparatai, steroidai ir skausmą malšinantys vaistai. Busite atidžiai stebimi ir, jeigu pasireikš bet kokia reakcija, ji bus gydoma.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Leidžiant šios grupės vaistų (monokloninių antikūnų), gali kilti su infuzija susijusių reakcijų, kurios kartais gali būti sunkios, ir dėl jų gali ištikti mirtis. Didesnė tokių reakcijų tikimybė yra pirmosios infuzijos metu.

Labai dažni su infuzija susijusios reakcijos simptomai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- blogavimas (pykinimas);
- didelė kūno temperatūra;
- odos išbėrimas;
- dusulys, kosulys;
- viduriavimas;
- energijos trūkumas.

Dažni su infuzija susijusios reakcijos simptomai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- alerginės reakcijos, kartais sunkios, kai simptomai yra padidėjęs ir niežintis išbėrimas (dilgėlinė), veido ar burnos patinimas (angioneurozinė edema), sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą ir kolapsą;
- kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, krūtinės suspaudimas, kosulys;
- kraujospūdžio sumažėjimas (dėl to gali pasireikšti galvos svaigulys atsistojus);
- paraudimas;
- pernelyg stiprus prakaitavimas;
- drebulys ar virpėjimas;
- dažnas širdies plakimas;
- galvos skausmas;
- nugaros skausmas;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- gerklės skausmas ar dirginimas;
- nosies užsikimšimas.

Nedažni su infuzija susijusios reakcijos simptomai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką, kai simptomai yra dusulys arba kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas ar kosulys, galvos sukimasis, svaigulys, sąmonės lygio pokyčiai, hipotenzija, su nedideliu išplitusiu niežuliu arba be jo, odos paraudimas, veido ir (arba) gerklės patinimas, lūpų, liežuvio ar odos pamėlynavimas;
- skysčių kaupimasis plaučiuose (plaučių edema), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- retas širdies plakimas
- lūpų ir galūnių pamėlynavimas (galimi hipoksijos simptomai).

Jeigu pasireiškia tokie simptomai, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- dažnos infekcijos, karščiavimas, drebulys, su infekcijom susijęs gerklės skausmas ar burnos gleivinės opos;
- karščiavimas, kosulys, apsunkintas kvėpavimas, švokštimas, galimi plaučių ar kvėpavimo takų (kvėpavimo sistemos) infekcijų požymiai, įskaitant plaučių uždegimą;
- gerklės skausmas, spaudimo ar skausmo pojūtis į skruostus ir kaktą, ausų, nosies ar gerklės infekcijos.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (neutropenija);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija).

Dažnas šalutinis poveikis

Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- karščiavimas arba, atvirkščiai, labai žema kūno temperatūra, krūtinės skausmas, dusulys ar dažnas kvėpavimas, drebulys, virpulys, sumišimas, galvos svaigimas, sumažėjęs šlapinimosi dažnis ir dažnas pulsas (galimi kraujo infekcijos simptomai);
- sunkumas ir skausmas šlapinantis, pernelyg stiprus varymas šlapintis, šlapimo takų infekcijos;
- juostinė pūslelinė, paprastoji pūslelinė (galimi herpeso virusinės infekcijos simptomai, kurie gali būti sunkūs).

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- mažas trombocitų kiekis kraujyje (šios ląstelės padeda kraujui krešėti).

Nedažnas šalutinis poveikis

Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- žarnų (žarnyno) nepraeinamumas, dėl kurio galite justi pilvo skausmą.
 - Jeigu nuolat skauda pilvą, **kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją**
- geltona oda ir akys, pykinimas, apetito praradimas, tamsus šlapimas (galimi infekcijos simptomai arba hepatito B virusų reaktyvacija);
- atminties praradimas, mąstymo sutrikimai ir sunkumas vaikščioti ar regėjimo praradimas (galimi progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos simptomai);
- kalio, fosfatų ir šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas, dėl kurio gali sutrikti inkstų funkcija (naviko irimo sindromas).

Šios būklės simptomai yra:

- mažesnis nei normaliai šlapimo išsiskyrimas;
- raumenų spazmai.

Jeigu pastebėjote tokių simptomų, **kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją.**

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- kraujo krešėjimo sutrikimai;
- kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti pakankamai raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arzerra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2°C – 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestą infuzinį tirpalą laikyti 2-8 °C temperatūroje ir suvartoti per 24 val. Praėjus 24 valandoms po infuzinio tirpalo paruošimo, visą nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arzerra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ofatumumabas. Viename koncentrato mililitre yra 20 mg ofatumumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra argininas, natrio acetatas (E262), natrio chloridas, polisorbato 80 (E433), dinatrio edetatas (E386), vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui), injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Arzerra sudėtyje yra natrio“).

Arzerra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Arzerra yra bespalvis ar gelsvas koncentratas infuziniam tirpalui.

Arzerra 100 mg tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 3 flakonai ir du vartojimo rinkiniai. Kiekvienas stiklo flakonas uždarytas bromobutilo gumos kamščiu ir sandariu virš jo esančiu aliuminio uždoriu. Flakone yra 5 ml koncentrato infuziniam tirpalui (100 mg ofatumumabo).

Arzerra 1000 mg tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas ir du vartojimo rinkiniai. Kiekvienas stiklo flakonas uždarytas bromobutilo gumos kamščiu ir sandariu virš jo esančiu aliuminio uždoriu. Flakone yra 50 ml koncentrato infuziniam tirpalui (1000 mg ofatumumabo).

Registruotojas

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

1. Prieš skiedžiant Arzerra

Patikrinkite Arzerra koncentratą, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Ofatumumabas turi būti bespalvis ar gelsvas tirpalas. Jeigu tirpalo spalva pakitusi, Arzerra koncentrato **vertoti negalima**.

Apžiūrint, ofatumumabo flakono **negalima kratyti**.

Koncentrate gali būti mažas kiekis matomų dalelių. Vartojimo rinkinyje esantys filtrai pašalina šias daleles.

2. Kaip praskiesti infuzinį tirpalą

Arzerra koncentratą prieš vartojimą reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu, laikantis aseptikos reikalavimų.

300 mg dozė. Sunaudokite tris 100 mg/5 ml flakonus (iš viso 15 ml, viename flakone yra 5 ml):

- iš 1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo maišelio ištraukite 15 ml tirpalo ir išmeskite;
- ištraukite 5 ml ofatumumabo iš kiekvieno iš trijų 100 mg flakonų ir sušvirkškite į 1000 ml maišelį;
- negalima kratyti; praskiestą tirpalą sumaišykite atsargiai apversdami.

1000 mg dozė. Sunaudoti vieną 1000 mg/50 ml flakoną (iš viso 50 ml, viename flakone yra 50 ml)

- iš 1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo maišelio reikia ištraukti ir pašalinti 50 ml tirpalo;
- ištraukti 50 ml ofatumumabo iš flakono ir sušvirkškite į 1000 ml maišelį;
- negalima kratyti; praskiestą tirpalą sumaišyti atsargiai apverčiant.

2000 mg dozė. Sunaudokite du 1000 mg/50 ml flakonus (iš viso 100 ml, viename flakone yra 50 ml):

- iš 1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo maišelio ištraukite 100 ml tirpalo ir išmeskite;
- ištraukite 50 ml ofatumumabo iš kiekvieno iš du 1000 mg flakonų ir sušvirkškite į 1000 ml maišelį;
- negalima kratyti; praskiestą tirpalą sumaišykite atsargiai apversdami.

3. Kaip vartoti praskiestą tirpalą

Arzerra negalima suleisti į veną greitai arba iš karto. Vaistinį preparatą vartokite naudodami infuzijų į veną pompą, naudodami tiekiamą 0,2 mikronų viena kryptimi veikiantį vartojimo rinkinio filtrą. Viena kryptimi veikiantį filtrą reikia naudoti visos infuzijos metu.

Infuziją reikia užbaigti per 24 valandas po vaistinio preparato paruošimo. Praėjus šiam laikui, visą nesuvartotą tirpalą išmeskite.

Arzerra negalima maišyti arba vartoti infuzijų būdu kartu su kitais vaistiniais preparatais arba tirpalais į veną. Kad būtų išvengta maišymosi, prieš vartojant ofatumumabą ir po ofatumumabo pavartojimo, infuzijų sistemą praplaukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu.

Anksčiau negydyta LLL ir recidyvuojanti LLL:

Pirmąją infuziją reikia suleisti per 4,5 valandos (žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyrių) per periferinę sistemą ar ilgalaikį kateterį, laikantis toliau nurodyto plano.

Jeigu pirmoji infuzija buvo užbaigta be sunkios nepageidaujamos reakcijos, kitas 1000 mg infuzijas reikia suleisti per 4 valandas (žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyrių) per periferinę sistemą ar ilgalaikį kateterį, laikantis toliau nurodyto plano. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyriuje).

Infuzijos planas

Laikas po infuzijos pradžios (minutėmis)	1 infuzija	Vėlesnės infuzijos*
	Infuzijos greitis (ml/val.)	Infuzijos greitis (ml/val.)
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
*Jeigu ankstesnė infuzija buvo užbaigta be sunkios NRV. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios NRV, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyriuje).		

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Refrakterinė LLL

Pirmąją ir antrąją infuzijas suleiskite per periferinę sistemą arba nuolatinį kateterį per 6,5 valandos (žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyrių), laikantis toliau esančio plano.

Jeigu antroji infuzija buvo baigta be sunkių nepageidaujamų reakcijų, kitas infuzijas (3-12) reikia suleisti per periferinę sistemą arba nuolatinį kateterį per 4 valandas (žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyrių), laikantis toliau esančio plano. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyriuje).

Infuzijos planas

Laikas po infuzijos pradžios (minutėmis)	1 ir 2 infuzijos	Nuo 3* iki 12 infuzijos
	Infuzijos greitis (ml/val.)	Infuzijos greitis (ml/val.)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Jeigu antroji infuzija buvo baigta be sunkių NRV. Jeigu pasireiškia kokios nors su infuzija susijusios NRV, infuziją reikia nutraukti ir atnaujinti, kai paciento būklė stabilizuosis (daugiau informacijos žr. preparato charakteristikų santraukos [PCS] 4.2 skyriuje).		

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.