

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Arzerra 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg ofatumumaba (*Ofatumumabum*).

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 100 mg ofatumumaba 5 mililitros.

Arzerra 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 1000 mg ofatumumaba 50 mililitros.

Ofatumumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, kas tiek iegūta rekombinantā peļu šūnu līnijā (NS0).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 34,8 mg nātrija 300 mg devā, 116 mg nātrija 1000 mg devā un 232 mg nātrija 2000 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Iepriekš neārstēta hroniska limfocitāro leikēmiju (HLL)

Arzerra lietošana kombinācijā ar hlorambucilu vai bendamustīnu ir indicēta HLL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju tās ārstēšanai un kuri nav piemēroti terapijai ar fludarabīnu saturošām shēmām.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Recidivējoša HLL

Arzerra lietošana kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu indicēta pieaugušo pacientu ar recidivējošu HLL ārstēšanai.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Rezistentā HLL

Arzerra indicēts HLL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir rezistenti pret fludarabīnu un alemtuzumabu.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Arzerra jāievada vēža ārstēšanas līdzekļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā un apstākļos, kur nekavējoties pieejams pilnīgs aprīkojums reanimācijas pasākumu veikšanai.

Uzraudzība

Ofatumumaba lietošanas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, tai skaitā citokīnu atbrīvošanās sindroms, īpaši pirmās infūzijas laikā.

Premedikācija

Pacientiem 30 minūtes – 2 stundas pirms katras Arzerra infūzijas jāsaņem sekojošās zāles premedikācijai atbilstoši šādām dozēšanas shēmām:

Arzerra premedikācijas shēma

	Iepriekš neārstēta HLL vai recidivējoša HLL		Rezistentā HLL			
Infūzija pēc kārtas	1 un 2	3 līdz n*	1 un 2	3 līdz 8	9	10 līdz 12
Intravenozs kortikosteroīds (prednizolons vai tā ekvivalents)	50 mg	0 līdz 50 mg**	100 mg	0 līdz 100 mg**	100 mg	50 līdz 100 mg***
Paracetamols perorāli (acetaminofēns)	1000 mg					
Perorāls vai intravenozs antihistamīna līdzeklis	50 mg difenhidramīna vai 10 mg cetirizīna (vai tā ekvivalents)					
* Līdz 13 infūzijām iepriekš neārstētas HLL gadījumā; līdz 7 infūzijām recidivējošas HLL gadījumā. ** Kortikosteroīdu devu nākamo infūziju laikā pēc ārsta ieskata var vai nu samazināt, vai izlaist, ja iepriekšējo (-ās) infūziju (-as) laikā neradās smagas, ar infūziju saistītas blakusparādības (BP). *** Kortikosteroīdu devu nākamo infūziju laikā pēc ārsta ieskata var samazināt, ja iepriekšējo (-ās) infūziju (-as) laikā neradās smagas, ar infūziju saistītas BP.						

Devas

Iepriekš neārstēta HLL

Iepriekš neārstētas HLL gadījumā ieteicamā deva un shēma ir:

- 1. ciklā: 300 mg 1. dienā, kam pēc 1 nedēļas 8. dienā seko 1000 mg;
- Sekojošos ciklos (līdz panākta labāka atbildes reakcija, vai līdz maksimāli 12 cikliem): 1000 mg 1. dienā ik pēc 28 dienām.

Katrs cikls ilgst 28 dienas un tiek rēķināts no 1. cikla dienas.

Labākā atbildes reakcija ir klīniskā atbildes reakcija, kas neuzlabojas pēc terapijas papildu 3 cikliem.

Recidivējoša HLL

Recidivējošas HLL gadījumā ieteicamā deva un lietošanas shēma ir:

- 1. ciklā: 300 mg 1. dienā, kam pēc 1 nedēļas 8. dienā seko 1000 mg;
- Sekojošos ciklos (līdz maksimāli 6 cikliem kopumā): 1000 mg 1. dienā ik pēc 28 dienām.

Katrs cikls ilgst 28 dienas, un tiek rēķināts no 1. cikla dienas.

Iepriekš neārstēta HLL un recidivējoša HLL

Pirmā infūzija

Pirmās Arzerra infūzijas sākotnējam ātrumam ir jābūt 12 ml/h. Infūzijas laikā ātrumu ik pēc 30 minūtēm palielina līdz maksimālajam ātrumam 400 ml/h (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ja infūzijas laikā novēro ar infūziju saistītas BP, skatīt zemāk sadaļu “Devas pielāgošana un terapijas atsākšana pēc BP, kas saistīta ar infūziju”.

Turpmākās infūzijas

Ja iepriekšējā(-s) infūzija(-s) ir pabeigta(-s) bez smagām, ar infūziju saistītām nevēlamām BP, turpmākās infūzijas var sākt ar ātrumu 25 ml/h, to palielinot ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 ml/h (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ja infūzijas laikā novēro ar infūziju saistītas BP, skatīt zemāk sadaļu “Devas pielāgošana un terapijas atsākšana pēc BP, kas saistīta ar infūziju”.

Devas pielāgošana un terapijas atsākšana pēc BP, kas saistītas ar infūziju

Vieglu vai vidēji smagu BP gadījumā infūzija jāpārtrauc un tad, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies, jāatsāk ar pusi infūzijas ātruma, kāds bijis pārtraukšanas brīdī. Ja infūzijas ātrums līdz pārtraukšanas brīdim BP dēļ salīdzinājumā ar sākotnējo ātrumu (12 ml/stundā) nav ticis palielināts, infūzija jāatsāk ar 12 ml/stundā – standarta infūzijas sākuma ātrumu. Infūzijas ātrumu var turpināt palielināt atbilstoši standarta procedūrām, ārsta ieskatiem un ņemot vērā, kā pacients panes infūziju (nepārsniedzot ātruma dubultošanu ik pēc 30 minūtēm).

Smagu BP gadījumā infūzija jāpārtrauc un tad, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies, jāatsāk ar 12 ml/stundā. Infūzijas ātrumu var turpināt palielināt atbilstoši standarta procedūrām, ārsta ieskatiem un ņemot vērā, kā pacients panes infūziju (nepārsniedzot ātruma palielināšanu ik pēc 30 minūtēm).

Arzerra lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem pret zālēm rodas anafilaktiska reakcija.

Rezistentā HLL

Ieteicamā deva un shēma ir 12 devas, ko lieto sekojoši:

- 300 mg 1. dienā, kam 1 nedēļu vēlāk seko
- 2000 mg vienu reizi nedēļā 7 devas (2. līdz 8. infūzija), kam 4-5 nedēļas vēlāk seko
- 2000 mg ik pēc 28 dienām 4 devas (9. līdz 12. infūzija).

Pirmā un otrā infūzija

Pirmās un otrās Arzerra infūzijas sākotnējam ātrumam jābūt 12 ml/stundā. Infūzijas laikā ātrums jāpalielina ik pēc 30 minūtēm līdz maksimāli 200 ml/stundā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ja infūzijas laikā novēro ar infūziju saistītas BP, skatīt zemāk sadaļu “Devas pielāgošana un terapijas atsākšana pēc BP, kas saistīta ar infūziju”.

Turpmākās infūzijas

Ja iepriekšējā(-s) infūzija(-s) pabeigta(-s) bez smagām, ar infūziju saistītām BP, sekojošās infūzijas var sākt ar ātrumu 25 ml/stundā, un ātrumu palielināt ik pēc 30 minūtēm maksimāli līdz 400 ml/stundā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ja infūzijas laikā novēro ar infūziju saistītas BP, skatīt zemāk sadaļu “Devas pielāgošana un terapijas atsākšana pēc BP, kas saistīta ar infūziju”.

Devas pielāgošana un terapijas atsākšana pēc BP, kas saistīta ar infūziju

Vieglu vai vidēji smagu BP gadījumā infūzija jāpārtrauc un tad, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies, jāatsāk ar pusi infūzijas ātruma, kāds bijis pārtraukšanas brīdī. Ja infūzijas ātrums līdz pārtraukšanas brīdim BP dēļ no sākotnējā ātruma (12 ml/stundā) nav ticis palielināts, infūzija jāatsāk ar 12 ml/stundā – standarta infūzijas sākuma ātrumu. Infūzijas ātrumu var turpināt palielināt atbilstoši standarta procedūrām, ārsta ieskatiem un ņemot vērā, kā pacients panes infūziju (nepārsniedzot ātruma dubultošanu ik pēc 30 minūtēm).

Smagu BP gadījumā infūzija jāpārtrauc un tad, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies, jāatsāk ar 12 ml/stundā. Infūzijas ātrumu var turpināt palielināt atbilstoši standarta procedūrām, ārsta ieskatiem un ņemot vērā, kā pacients panes infūziju (nepārsniedzot ātruma palielināšanu ik pēc 30 minūtēm).

Arzerra lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem pret zālēm rodas anafilaktiska reakcija.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

Arzerra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Tādēļ Arzerra nav ieteicams lietot šajā pacientu populācijā.

Gados vecāki pacienti

Nav konstatētas ar vecumu saistītas būtiskas lietošanas drošuma un efektivitātes atšķirības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pamatojoties uz pieejamajiem datiem par lietošanas drošumu un efektivitāti gados vecākiem cilvēkiem, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti formāli Arzerra pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min) devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti formāli Arzerra pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr maz ticams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem varētu būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Arzerra paredzēts intravenozām infūzijām, un tas pirms ievadīšanas ir jāatšķaida. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret ofatumumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

Intravenoza ofatumumaba lietošana bijusi saistīta ar infūzijas izraisītām reakcijām. Šādu reakciju rezultātā ārstēšanu var būt nepieciešams uz laiku vai pilnīgi pārtraukt. Premedikācija mazina ar infūziju saistītu reakciju smagumu, taču tās tomēr ir iespējamās, galvenokārt pirmās infūzijas laikā. Ar infūziju saistītas reakcijas var ietvert, bet neaprobežojas ar anafilaktoīdām parādībām, bronhu spazmām, kardioloģiskiem traucējumiem (piemēram, miokarda išēmija/infarkts, bradikardija), drebuļiem, klepu, citokīnu atbrīvošanās sindromu, caureju, aizdusu, nogurumu, pietvīkumu, hipertensiju, hipotensiju, sliktu dūšu, sāpēm, plaušu tūsku, niezi, drudzi, izsitumiem un nātreni. Retos gadījumos šādu reakciju dēļ var iestāties nāve. Pat premedikācijas gadījumā pēc ofatumumaba lietošanas ziņots par smagām reakcijām, arī par citokīnu atbrīvošanās sindromu. Smagas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā Arzerra infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk simptomātiska ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja rodas anafilaktiska reakcija, nekavējoties un pilnībā jāpārtrauc Arzerra lietošana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Ar infūziju saistītas reakcijas pārsvarā rodas pirmās infūzijas laikā. Turpmāko infūziju laikā to sastopamība mazinās. Pacienti ar pavājinātu plaušu funkciju anamnēzē var būt lielāks pulmonālu komplikāciju risks pēc smagām reakcijām, tāpēc Arzerra infūzijas laikā tie ir rūpīgi jāuzrauga.

Audzēja līzes sindroms

Pacientiem ar HLL Arzerra lietošanas gadījumā iespējams audzēja līzes sindroms (ALS). ALS riska faktori ir liela audzēja slodze, liela cirkulējošo šūnu koncentrācija ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$), hipovolēmija, nieru mazspēja, paaugstināts urīnskābes līmenis pirms ārstēšanas un paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis. ALS ārstēšana ietver elektrolītu līdzsvara noviržu korekciju, nieru darbības uzraudzību, šķidruma līdzsvara nodrošināšanu un uzturošu aprūpi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

HLL pacientiem, kuri saņēmuši citotoksisku medikamentozu terapiju, arī ofatumumabu, ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, kas izraisīja nāvi. Visiem pacientiem, kuri saņem Arzerra un ziņo par jaunu neiroloģisku simptomu parādīšanos vai jau esošo neiroloģisko simptomu izmaiņām, jāapsver PML diagnoze. Ja ir aizdomas par PML diagnozi, Arzerra lietošana jāpārtrauc un jāapsver pacienta nosūtīšana pie neirologa.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvām novājinātām vai inaktivētām vakcīnām drošums un spēja ierosināt primāru vai anamnētisku atbildes reakciju ārstēšanas laikā ar ofatumumabu nav pētīta. Atbildes reakcija uz vakcināciju var būt traucēta, ja B šūnu daudzums ir nepietiekams. Infekcijas riska dēļ ārstēšanas laikā ar ofatumumabu un pēc tās vajadzētu izvairīties no dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšanas, līdz B šūnu skaits nav normalizējies. Jāapsver pacienta vakcinācijas risks un ieguvumi ārstēšanas laikā ar Arzerra.

B hepatīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas tiek klasificētas kā pret CD20 vērstas citolītiskas antivielas, tajā skaitā Arzerra, radusies B hepatīta vīrusa (HBV) infekcija un reaktivācija, un tās rezultāts dažos gadījumos bija zibensveida hepatīts, aknu mazspēja un nāve. Par šādiem gadījumiem ziņots pacientiem ar pozitīvu atradi B hepatīta virsmas antigēna (HBsAg) testā, kā arī pacientiem ar pozitīvu atradi B hepatīta *core* antivielu (anti-HBc), bet negatīvu atradi – HBsAg testā. Reaktivācija radusies arī pacientiem, kuriem kliniski bija izzudusi B hepatīta infekcija (t.i., negatīvs rezultāts HBsAg testā, pozitīvs rezultāts anti-HBc testā un pozitīvs rezultāts B hepatīta virsmas antivielu [anti-HBs] testā).

HBV reaktivācija tiek definēta kā pēkšņa HBV replikācijas pastiprināšanās, kas izpaužas ar strauju HBV DNS līmeņa paaugstināšanos serumā vai HBsAg atklāšanu personai, kurai pirms tam bija negatīvs rezultāts HBsAg un pozitīvs rezultāts anti-HBc testā. HBV replikācijas reaktivācija bieži izraisa hepatītu, t.i., transamināžu līmeņa paaugstināšanos un, smagos gadījumos, arī bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, aknu mazspēju un nāvi.

Pirms Arzerra terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic HBV infekcijas skrīnings, nosakot HBsAg un anti-HBc līmeni. Attiecībā uz pacientiem, par kuriem ir pierādījumi par iepriekšēju B hepatīta infekciju (negatīvs rezultāts HBsAg testā, pozitīvs rezultāts anti-HBc testā), jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta slimnieku ārstēšanā, par kontroli un HBV pretvīrusu terapijas uzsākšanu. Arzerra lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem, attiecībā uz kuriem pastāv pierādījumi par aktīvu B hepatīta infekciju (pozitīva atrade HBsAg testā), līdz infekcija nav atbilstoši ārstēta.

Arzerra lietošanas laikā un 6 – 12 mēnešus pēc pēdējās Arzerra infūzijas jākontrolē, vai pacientiem, kuriem pierādīta iepriekšēja HBV infekcija, nerodas hepatīta vai HBV reaktivācijas klīniskās un laboratoriskās pazīmes. Par HBV reaktivāciju ziņots līdz pat 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. HBV pretvīrusu terapijas pārtraukšana jāapspriež ar ārstiem, kuriem ir pieredze B hepatīta slimnieku ārstēšanā.

Pacientiem, kuriem Arzerra lietošanas laikā rodas HBV reaktivācija, nekavējoties jāpārtrauc Arzerra un jebkādas vienlaicīgas ķīmijterapijas lietošana un jāsāk atbilstoša terapija. Dati par Arzerra lietošanas atsākšanas drošumu pacientiem, kuriem radusies BHV reaktivācija, nav pietiekami. Arzerra lietošanas atsākšana pacientiem, kuriem BHV reaktivācija izzūd, jāapspriež ar ārstiem, kuriem ir pieredze B hepatīta slimnieku ārstēšanā.

Kardiovaskulāri traucējumi

Pacienti ar sirds slimībām anamnēzē rūpīgi jāuzrauga. Arzerra lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nopietnas vai dzīvību apdraudošas sirds aritmijas.

Vairākkārtēju Arzerra devu ietekme uz QTc intervālu izvērtēta apvienotā analizē par trīs atklātiem pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar HLL (N = 85). Apvienotajā analizē novērota mediāno/vidējo Qt/QTc intervālu palielināšanās par vairāk nekā 5 msec. Netika atklātas lielas vidējā QTc intervāla izmaiņas (t.i., > 20 msec). Nevienam pacientam QTc palielinājums nebija > 500 msec. Netika atklāta no koncentrācijas atkarīga QTc palielināšanās. Pirms ofatumumaba ievadīšanas un tā ievadīšanas laikā ieteicams noteikt elektrolītu, piemēram, kālija un magnija, līmeni. Ir jāveic elektrolītu līmeņa izmaiņu korekcija. Ofatumumaba ietekme uz pacientiem ar pagarinātu QTc intervālu (piemēram, iegūtu vai piedzimtu) nav zināma.

Zarnu obstrukcija

Pacientiem, kuri saņem anti-CD20 monoklonālo antivielu terapiju, arī ofatumumabu, ziņots par zarnu obstrukciju. Pacienti, kuri sūdzas par sāpēm vēderā, īpaši ofatumumaba terapijas kursa sākumā, jāizmeklē, un viņiem jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Laboratoriskā kontrole

Ofatumumaba terapijas laikā ziņots par citopēniju, tai skaitā ilgstošu un vēlīna sākuma neitropēniju. Arzerra terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits, biežāk tas jādara pacientiem, kuriem rodas citopēnijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 34,8 mg nātrija 300 mg devā, 116 mg nātrija 1000 mg devā un 232 mg nātrija 2000 mg devā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lai gan oficiālu datu par ofatumumaba mijiedarbību ar citām zālēm ir maz, nav ziņu par klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar citām zālēm. Netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp ofatumumabu un fludarabīnu, ciklofosfamīdu, bendamustīnu, hlorambucilu vai tā aktīvajiem metabolītiem, feniletikskābes iprītu.

Ofatumumabs var traucēt dzīvu novājinātu vai inaktivētu vakcīnu iedarbību. Tāpēc jāizvairās no šo līdzekļu vienlaicīgas lietošanas ar ofatumumabu. Ja tiek uzskatīts, ka no šādas vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, jānovērtē pacientu vakcinācijas risks un ieguvums ārstēšanas laikā ar ofatumumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Tā kā ofatumumabs var izraisīt B šūnu skaita samazināšanos auglim, Arzerra terapijas laikā un 12 mēnešus pēc pēdējās Arzerra devas, jālieto efektīva kontracepcijas metode (metodes, kuru lietošanas gadījumā grūtniecību skaits ir mazāk kā 1%). Pēc šī perioda grūtniecības plānošana saistībā ar esošo slimību jāizvērtē ārstējošam ārstam.

Grūtniecība

Pamatojoties uz atradēm pētījumos ar dzīvniekiem un ofatumumaba darbības mehānismu, ofatumumabs var izraisīt B šūnu skaita samazināšanos auglim (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav piemērotu un labi kontrolētu pētījumu par ofatumumaba lietošanu grūtniecēm, lai informētu par risku, kas saistīts ar produktu. Reprodukcijas pētījumā dzīvniekiem, lietojot ofatumumabu grūšņiem pērtiķiem, nenovēroja teratogēnu ietekmi vai toksicitāti māti. Ofatumumabu nedrīkst ievadīt grūtniecēm, ja vien iespējama ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Jāizvairās no dzīvo vakcīnu lietošanas jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuri pakļauti ofatumumaba ietekmei *in utero*, līdz atjaunojas B šūnu skaits (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Arzerra izdalās mātes pienā cilvēkam, tomēr cilvēka IgG izdalās mātes pienā. Ofatumumaba lietošanas drošums cilvēkam barošanas ar krūti laikā nav noskaidrots. Ofatumumaba izdalīšanās pienā dzīvniekiem nav pētīta. Publicētie dati liecina, ka jaundzimušā vai zīdaiņa barošana ar mātes pienu neizraisa nozīmīgu šo mātes antivielu uzsūkšanos asinsritē. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/ zīdaiņiem. Ārstēšanas laikā ar Arzerra un vēl 12 mēnešus pēc ārstēšanas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par ofatumumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Ietekme uz tēviņu un mātīšu auglību pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Arzerra ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ofatumumaba farmakoloģiskās īpašības neliecina, ka varētu būt kāda nelabvēlīga ietekme uz šādām darbībām. Apsverot pacienta spēju veikt darbu, kas prasa spriešanas, motoras vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un ofatumumaba BP raksturojums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopējais ofatumumaba drošuma profils pamatojas uz datiem par 1168 pacientiem HLL klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šai grupā ir 643 pacienti, kas saņēmuši ofatumumabu monoterapijā (pacienti ar recidivējušu vai rezistentu HLL), un 525 pacienti, kas saņēmuši to kombinācijā ar ķīmijterapiju (hlorambucils vai bendamustīns, vai fludarabīns un ciklofosfamīds).

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības, par kādām ziņots pacientiem saistībā ar ofatumumaba lietošanu monoterapijā un ofatumumaba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju, sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</u>	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	
Infekcijas un infestācijas	Dziļo elpceļu infekcija (arī pneimonija), augšējo elpceļu infekcija	Sepse (arī neitropēniska sepsis un septisks šoks), herpes vīrusu infekcija, urīnceļu infekcija	B hepatīta infekcija un reaktivācija, progresējoša multifokāla leikoencefalopātija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija, anēmija	Febrila neitropēnija, trombocitopēnija, leukopēnija	Agranulocitoze, koagulopātija, eritrocītu aplāzija, limfopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība*	Anafilaktiskas reakcijas (arī anafilaktisks šoks)*	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes*		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Audzēja līzes sindroms	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija*	Bradikardija*	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija*, hipertensija*		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Dispnoja*, klepus	Bronhu spazmas*, diskomforta sajūta krūtīs*, orofaringeālas sāpes*, deguna aizlikums*	Plaušu tūska*, hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*, caureja*		Tievo zarnu obstrukcija	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	Nātrene*, nieze*, pietvīkums*		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes*		

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis*, nogurums*	Citokīnu atbrīvošanās sindroms*, aukstuma sajūta (arī drebuļi)*, hiperhidroze*		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija*		
*Šie notikumi, iespējams, ir saistīti ar ofatumumaba infūzijas izraisītām reakcijām un parasti rodas pēc infūzijas sākuma un 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).				

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

No 1168 pacientiem, kuri lietoja ofatumumabu HLL klīniskajos pētījumos, visbiežāk novērotās BP bija ar infūziju saistītas reakcijas, kas radās 711 pacientiem (61%) jebkurā terapijas posmā. Lielākā daļā gadījumu ar infūziju saistītas reakcijas bija 1. smaguma pakāpes un 2. smaguma pakāpes. Septiņiem procentiem pacientu bija ≥ 3 . pakāpes ar infūziju saistītas reakcijas jebkurā terapijas posmā. Divos procentos ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā to dēļ tika pārtraukta terapija. Letālu ar infūziju saistītu reakciju nebija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

No 1168 pacientiem, kuri HLL klīniskajos pētījumos saņēma ofatumumabu, 682 pacientiem (58%) radās infekcija. To vidū bija bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu infekcijas. 268 pacientiem (23%) no 1168 pacientiem radās ≥ 3 . pakāpes infekcijas. 65 (6%) no 1168 pacientiem infekcija beidzās letāli.

Neitropēnija

No 1168 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma ofatumumabu, 420 pacientiem (36%) radās nevēlama blakusparādība, kas saistīta ar samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu; 129 pacientiem (11%) radās nopietna nevēlama blakusparādība, kas saistīta ar samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

Neārstētas HLL pivotālā pētījumā (OMB110911; ofatumumabs ar hlorambucilu 217 pacientiem, hlorambucils monoterapijā 227 pacientiem) par ilgstošu neitropēniju (ko definēja kā 3. vai 4. pakāpes neitropēniju, kas neizzuda laikā no 24 līdz 42 dienām pēc pēdējās pētāmo zāļu devas) tika ziņots 41 pacientam (9%) (23 pacienti [11%], kuri saņēma ofatumumabu un hlorambucilu, 18 pacienti [8%], kuri saņēma tikai hlorambucilu). Vēlīna neitropēnija (definēta kā 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, kas sākusies vismaz 42 dienas pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes) radās 9 pacientiem (4%), kuri saņēma ofatumumabu un hlorambucilu, un 3 pacientiem, kuri saņēma tikai hlorambucilu. Pivotālā pētījumā (OMB110913, ofatumumabs ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu 181 pacientam, fludarabīns un ciklofosfamīds 178 pacientiem) pacientiem ar recidivējušu HLL ilgstoša neitropēnija ziņota 38 (11%) pacientiem (18 pacientiem [10%], kuri ārstēti ar ofatumumabu kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu, salīdzinot ar 20 pacientiem [11%] fludarabīna un ciklofosfamīda grupā. Trīspadsmit (7%) pacientiem, kurus ārstēja ar ofatumumabu kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu, un 5 (3%) pacientiem, kurus ārstēja ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu, bija vēlīna neitropēnija.

Kardiovaskulāri traucējumi

Vairākkārtēju Arzerra devu ietekme uz QTc intervālu izvērtēta apvienotā analizē par trīs atklātiem pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar HLL (N = 85). Apvienotajā analizē novērota mediāno/vidējo Qt/QTc intervālu palielināšanās par vairāk nekā 5 msec. Netika atklātas lielas vidējā QTc intervāla izmaiņas (t.i., > 20 milisekundes). Nevienam pacientam QTc palielinājums nebija > 500 msec. Netika atklāta no koncentrācijas atkarīga QTc palielināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC10

Darbības mehānisms

Ofatumumabs ir cilvēka monoklonāla antiViela (IgG1), kas specifiski saistās pie noteikta epitopa, kurš ietver CD20 molekulas mazās un lielās ekstracelulārās cilpas. CD20 molekula ir transmembrānas fosfoproteīns, kas ir ekspresēts uz B limfocītiem no pre-B līdz nobriedušai B limfocīta stadijai, kā arī uz B šūnu audzējiem. Pie B šūnu audzējiem pieder HLL (saistīts ar zemāku CD20 ekspresiju) un neHodžkina limfomas (> 90% audzēju ir ar augstu CD20 ekspresiju). CD20 molekula pēc antivielas saistīšanās netiek atgrūsta no šūnas virsmas un netiek internalizēta.

Ofatumumaba saistīšanās pie CD20 molekulas membrānas proksimālā epitopa ierosina komplementa ceļa iesaisti un aktivāciju uz šūnas virsmas, izraisot no komplementa atkarīgu citotoksicitāti un galarezultātā - audzēja šūnu līzi. Pierādīts, ka ofatumumabs inducē vērā ņemamu šūnu līzi ar augstu komplementa aizsardzības molekulu ekspresijas līmeni. Turklāt pierādīts, ka ofatumumabs inducē šūnu līzi gan šūnās ar augstu, gan zemu CD20 ekspresijas līmeni, gan arī pret rituksimabu rezistentās šūnās. Piedevām ofatumumaba saistīšanās ļauj iesaistīt dabiskās galētājšūnas, kas ļauj inducēt šūnu bojāeju antivielu atkarīgās šūnu medietās citotoksicitātes ceļā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc pirmās ofatumumaba infūzijas pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām samazinājās perifēro B šūnu skaits. Visiem pacientiem ar HLL ofatumumabs izraisa strauju un būtisku B šūnu skaita samazināšanos, gan lietojot monoterapijā, gan kombinācijā ar citām zālēm.

Lietojo ofatumumabu monoterapijā, pacientiem ar rezistentu HLL pēc pirmās infūzijas B šūnu skaita samazinājuma mediāna bija 22%, pēc astotās iknedēļas infūzijas - 92%. Atlikušajā terapijas laikā vairumam pacientu perifēro B šūnu skaits saglabājās neliels un pacientiem, kuriem radās atbildes reakcija pret terapiju, tas saglabājās mazāks par sākotnējo līdz 15 mēnešus ilgi pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Lietojo ofatumumabu kombinācijā ar hlorambucilu, pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL B šūnu skaita samazinājuma mediāna pēc pirmā terapijas cikla un pirms sestā ikmēneša cikla bija 94% un > 99%. Sešus mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas B šūnu skaita samazinājuma mediāna bija > 99%.

Lietojo ofatumumabu kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu, pacientiem ar recidivējošu HLL B šūnu skaita samazinājuma mediāna pēc pirmās infūzijas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 60%, un pilnīga samazināšanās (100%) tika sasniegta pēc 4 cikliem.

Imunogenitāte

Ievadot tādas terapeitiskas olbaltumvielas kā ofatumumabs, pastāv imunogenitātes iespējamība. Terapijas laikā un pēc terapijas periodiem, kas ilga no 8 nedēļām līdz 2 gadiem, anti-ofatumumaba antivielas tika noteiktas vairāk nekā 1000 HLL klīniskajā programmā iesaistīto pacientu seruma paraugos. Pēc ārstēšanas ar ofatumumabu anti-ofatumumaba antivielu veidošanās tika novērota mazāk kā 0,5% pacientu ar HLL.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstēta HLL

Pētījumā OMB110911 (nejaušināts, atklāts, paralēlu grupu, daudzcentru pētījums) Arzerra un hlorambucila kombinācijas efektivitāte tika salīdzināta ar hlorambucila monoterapijas efektivitāti 447 pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL, kas tika atzīti par nepiemērotiem fludarabīnu saturošai terapijai (piemēram, vecuma vai blakusslimību dēļ), kuriem bija aktīva slimība un indicēta terapija. Pacienti saņēma vai nu Arzerra intravenozu infūziju veidā reizi mēnesī (1. cikls: 300 mg 1. dienā un 1000 mg 8. dienā; turpmākie cikli: 1000 mg 1. dienā, ik pēc 28 dienām) kombinācijā ar hlorambucilu (pa 10 mg/m² iekšķīgi 1. –7. dienā ik pēc 28 dienām), vai arī tikai hlorambucilu (pa 10 mg/m² iekšķīgi 1. –7. dienā ik pēc 28 dienām). Pacienti saņēma terapiju vismaz 3 mēnešus, līdz tika panākta labākā atbildes reakcija, vai arī līdz maksimums 12 cikliem. Vecuma mediāna bija 69 gadi (intervāls: 35 līdz 92 gadi), 27% pacientu bija vecumā $\geq$ 75 gadi, 63% bija vīrieši un 89% bija baltās rases pārstāvji. Punktu skaita mediāna kumulatīvā saslimšanas novērtējuma skalā geriatrikiem pacientiem (CIRS-G – *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*) bija 9, un 31% pacientu CIRS-G bija > 10 . Kreatinīna klīrensa (CrCl) mediāna, nosakot to ar Kokrofta-Gola formulu, bija 70 ml/min, un 48% pacientu CrCl bija < 70 ml/min. Pētījumā tika iesaistīti pacienti, kuru funkcionālais statuss Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas Grupas (ECOG) skalā bija 0 līdz 2, un 91% pacientu ECOG funkcionālais statuss bija 0 vai 1. Aptuveni 60% pacientu saņēma 3–6 Arzerra ciklus, bet 32% – 7–12 ciklus. Pacientu pabeigto ciklu skaita mediāna bija 6 (kopējā Arzerra deva 6 300 mg).

Primārais mērķa kritērijs bija mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko maskēti novērtējusi Neatkarīga izvērtēšanas komiteja (IRC), izmantojot Starptautiskās Hroniskas Limfoleikozes darba grupas (IWCLL) aktualizētās ASV Nacionālā Vēža institūta finansiāli atbalstītās darba grupas (NCI-WG) vadlīnijas (2008). Kopējo atbildes reakcijas rādītāju (ORR), tai skaitā pilnīgu atbildes reakciju (CR), arī novērtēja IRC, izmantojot 2008. gada IWCLL vadlīnijas.

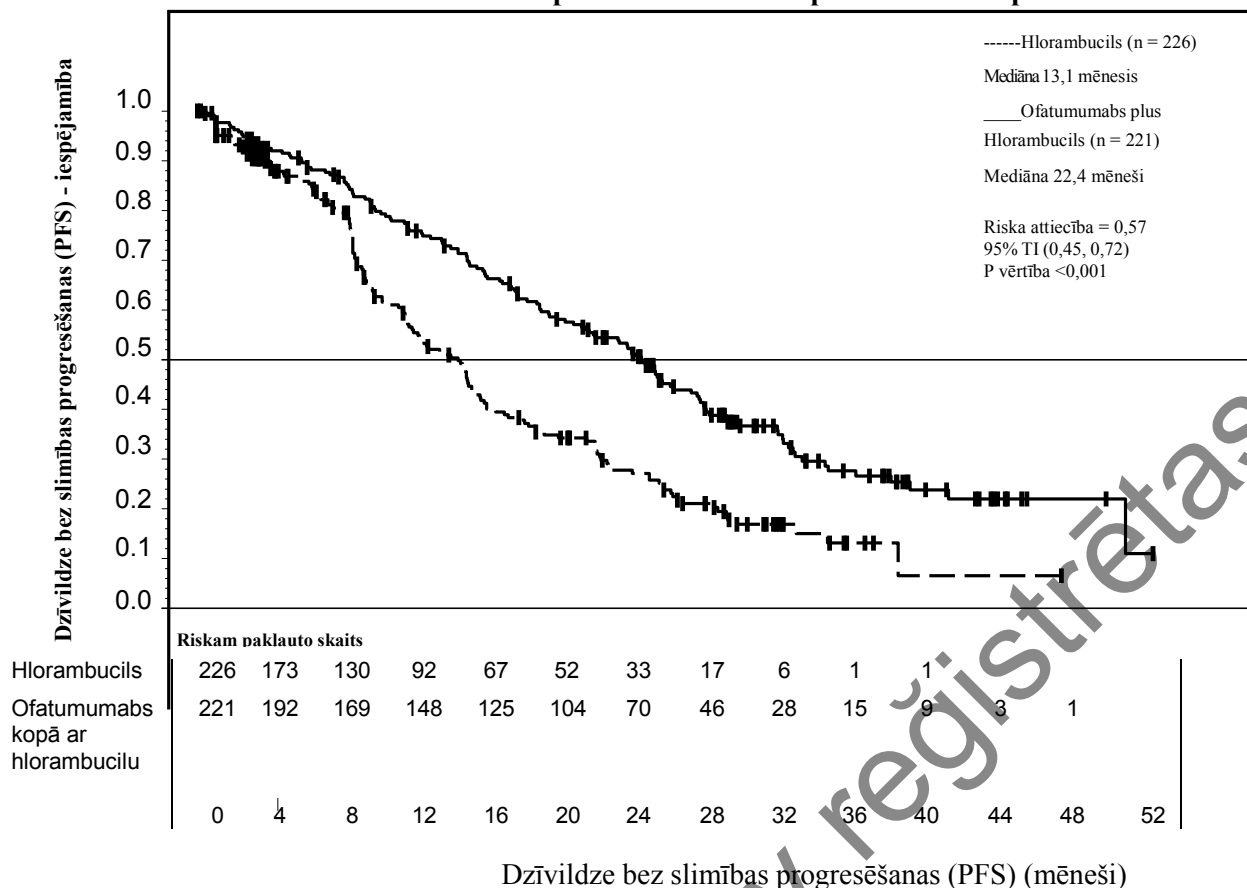
Arzerra un hlorambucila kombinācija statistiski nozīmīgi (par 71%) uzlaboja mediāno PFS, salīdzinot ar hlorambucila monoterapiju (HR: 0,57; 95% TI: 0,45; 0,72) (skatīt 1. tabulu un 1. attēlu). Labvēlīgā ietekme uz PFS, ko rada terapijas papildināšana ar Arzerra, tika novērota visiem pacientiem, tai skaitā pacientiem ar liela riska bioloģiskiem kritērijiem (piemēram, 17p vai 11q delēciju, IGHV bez mutācijām, $\beta 2M > 3500$ $\mu\text{g/l}$ un ZAP-70 ekspresiju).

1. tabula. Kopsavilkums par Arzerra un hlorambucila kombinācijas ietekmi uz PFS, salīdzinot ar hlorambucila monoterapiju, pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL

IRC izvērtēta PFS, primārā un apakšgrupu analīze, mēneši	Hlorambucils (N = 226)	Arzerra un hlorambucils (N = 221)
Mediāna, visi pacienti	13,1	22,4
95% TI	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Riska attiecība	0,57 (0,45; 0,72)	
P vērtība	p < 0,001	
Vecums ≥ 75 gadi (n = 119)	12,2	23,8
Blakusslimības 0 vai 1 (n = 126)	10,9	23,0
Blakusslimības 2 vai vairāk (n = 321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n = 411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n = 35)	7,9	20,9
CIRS-G ≤ 10 (n = 310)	13,1	21,7
CIRS-G > 10 (n = 137)	12,2	23,2
CrCl < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
CrCl ≥ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
17p vai 11q delēcija (n = 90)	7,9	13,6
IGHV ar mutāciju (≤ 98%) (n = 177)	12,2	30,5
IGHV bez mutācijām (> 98%) (n = 227)	11,7	17,3
β2M ≤ 3500 μg/l (n = 109)	13,8	25,5
β2M > 3500 μg/l (n = 322)	11,6	19,6
ZAP-70 pozitīvs (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 vidējs (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 negatīvs (n = 100)	13,8	25,6
IGHV mutācijas un ZAP-70 negatīvs (n = 60)	10,5	NP
IGHV mutācijas un ZAP-70 pozitīvs (n = 35)	7,9	27,2
IGHV bez mutācijām un ZAP-70 negatīvs (n = 27)	16,7	16,2
IGHV bez mutācijām un ZAP-70 pozitīvs (n = 122)	11,2	16,2
Saīsinājumi: β2M= beta-2-mikroglobulīns, TI= ticamības intervāls; CIRS-G= kumulatīvā saslimšanas novērtējuma skala geriatriskiem pacientiem, HLL= hroniska limfoleikoze, CrCl= kreatinīna klīrenss, ECOG= Austrumu Kooperatīvā Onkoloģijas grupa, IGHV= Imūnglobulīna Smagās Kēdes Variablā Daļa, IRC= Neatkarīga Novērtējuma Komiteja, N= skaits, NP= nav panākts, PFS= dzīvildze bez slimības progresēšanas, ZAP-70= ar zeta ķēdi saistītā proteīnkināze 70.		

Par heterogēno pacientu grupu, kas nebija baltās rases pārstāvji, kā arī pacientiem ar ECOG funkcionālā statusa PS = 2 pieejamo datu ir maz.

1. attēls IRC izvērtētās PFS Kaplana-Meiera līknes pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL



2. tabula. Kopsavilkums par sekundāriem galarezultātiem, Arzerra un hlorambucila kombināciju, salīdzinot ar hlorambucila monoterapiju iepriekš neārstētas HLL terapijā

IRC izvērtētais sekundārais galarezultāts	Hlorambucils (N = 226)	Arzerra un hlorambucils (N = 221)
ORR (%)	69	82
95% TI	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
P vērtība	p < 0,001	
CR (%)	1	12
CR ar MRD negativitāti (% no CR)	0	37
Atbildes reakcijas ilguma mediāna, visi pacienti, mēneši	13,2	22,1
95% TI	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
P vērtība	p < 0,001	
Saīsinājumi: TI= ticamības intervāls, HLL= hroniska limfocitāze, CR= pilnīga atbildes reakcija, IRC= Neatkarīga Novērtējuma Komiteja, MRD= minimāla atlieku slimība, N= skaits, ORR= kopējais atbildes reakcijas rādītājs		

Pētījumā OMB115991 tika pētīta Arzerra un bendamustīna kombinācijas efektivitāte 44 pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL, kas atzīti par nepiemērotiem terapijai ar fludarabīnu saturošu shēmu. Pacienti saņēma Arzerra intravenozas infūzijas veidā reizi mēnesī (1. cikls: 300 mg 1. dienā un 1000 mg 8. dienā; turpmākie cikli: 1000 mg 1. dienā ik pēc 28 dienām) kombinācijā ar intravenozu bendamustīnu pa 90 mg/m² 1. un 2. dienā ik pēc 28 dienām. Pacienti saņēma terapiju līdz maksimāli 6 cikliem. Pacientu pabeigto ciklu skaita mediāna bija 6 (kopējā Arzerra deva 6 300 mg).

Primārais mērķa kritērijs bija ORR, ko izvērtēja pētnieks atbilstoši 2008. gada IWCLL vadlīnijām.

Šī pētījuma rezultāti liecināja, ka Arzerra kombinācijā ar bendamustīnu ir efektīva terapija, kas nodrošina ORR 95% (95% TI: 85; 99) un CR 43%. Vairāk nekā puse pacientu (56%) ar CR bija bez MRD pēc pētāmās terapijas pabeigšanas.

Nav pieejami dati par Arzerra lietošanu kombinācijā ar bendamustīnu vai ar hlorambucilu, salīdzinot ar rituksimabu saturošām terapijas shēmām (tādām kā rituksimabs ar hlorambucilu). Tādējādi nav zināms ieguvums no šādas jaunas kombinācijas, salīdzinot ar rituksimabu saturošām terapijas shēmām.

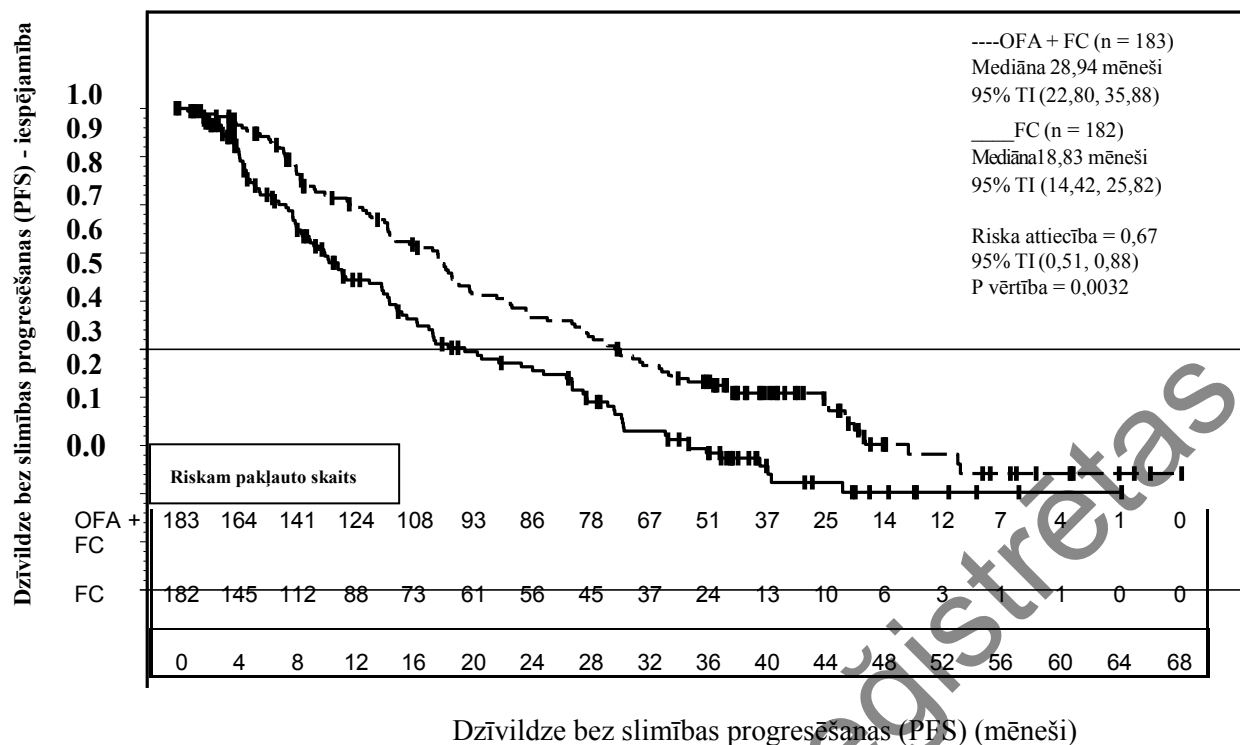
Recidivējoša HLL

Pētījumā OMB110913 (nejaušināts, atklāts, paralēlu grupu, daudzcentru pētījums) izvērtēja ofatumumaba efektivitāti kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu, salīdzinot ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu 365 pacientiem ar recidivējošu HLL (definēts kā pacients, kurš iepriekš ir saņēmis vismaz vienu HLL ārstēšanu un iepriekš ir sasniedzis pilnīgu vai daļēju remisiju/atbildes reakciju, bet pēc sešiem un vairāk mēnešiem parādās slimības progresēšanas pazīmes). Slimības sākotnējie raksturlielumi un prognostiskie rādītāji bija līdzsvaroti ārstēšanas grupās un atbilstoši recidivējošas HLL populācijai. Pacientu vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: no 32 līdz 90 gadiem; 7% bija 75 gadus veci vai vecāki), 60% bija vīrieši un 16%, 55% un 28% pacientu bija attiecīgi A, B un C stadija pēc Binē (*Binet*). Vairums pacientu (81%) iepriekš bija saņēmuši 1-2 ārstēšanas kursus (no kuriem apmēram 50% iepriekš bija saņēmuši 1 ārstēšanas kursu) un 21% pacientu iepriekš saņēmis rituksimabu. CIRS novērtējuma punktu skaita mediāna bija 7 (diapazons: no 4 līdz 17), 36% pacientu CrCl bija <70 ml/min, 93% pacientu bija ECOG 0 vai 1. Heterogēnā ne- baltās rases populācijā un pacientiem ar ECOG 2 ir pieejams ierobežots datu daudzums.

Pacienti saņēma ofatumumabu intravenozas infūzijas veidā (1. cikls: 300 mg 1. dienā un 1000 mg 8. dienā; sekojošie cikli: 1000 mg 1. dienā ik pēc 28 dienām). Aptuveni 90% pacientu saņēma 3-6 ofatumumaba ciklus, un 66% pabeidza 6 ciklus.

Primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko maskēti novērtējusi Neatkarīga izvērtēšanas komiteja (IRC), izmantojot aktualizētās ASV Nacionālā Vēža institūta atbalstītās darba grupas (NCI-WG) vadlīnijas (2008), bija pagarināta ofatumumaba un fludarabīna-ciklofosfamīda (OFA+FC) grupā, salīdzinot ar fludarabīna-ciklofosfamīda (FC) grupu (28,9 mēneši salīdzinot ar 18,8 mēnešiem; HR: 0,67; 95% TI: 0,51, 0,88; p=0,0032), kas izpaudās kā PFS mediānas palielināšanās par 10 mēnešiem (skatīt 2. attēlu). PFS, kas pamatojās uz vietējo (pētnieka) novērtējumu bija atbilstoša primārajam mērķa kritērijam un izpaudās kā PFS mediānas (OFA+FC grupā 27,2 mēneši, salīdzinot ar 16,8 mēnešiem FC grupā; HR=0,66 (95% TI: 0,51; 0,85; p=0,0009) palielināšanās par ~11 mēnešiem.

2. attēls PFS Kaplana-Meiera līknes recidivējošai HLL



Kopējo atbildes reakcijas rādītāju (ORR) novērtēja arī IRC, izmantojot 2008. gada NCI-WG vadlīnijas. ORR bija lielāks OFA+FC grupā, salīdzinot ar FC grupu (84% salīdzinot ar 68%; $p=0,0003$). Laika mediāna līdz nākamajai terapijai bija lielāka OFA+FC grupā, salīdzinot ar FC grupu (48,1 mēnesis salīdzinot ar 40,1 mēnesi; RA: 0,73; 95% TI: 0,51; 1,05). Laika mediāna līdz progresēšanai bija lielāka OFA+FC grupā, salīdzinot ar FC grupu (42,1 mēnesis, salīdzinot ar 26,8 mēnešiem; HR: 0,63; 95% TI: 0,45; 0,87).

Ar novērošanas laika mediānu aptuveni 34 mēneši ziņoja par 67 nāves gadījumiem (37%) OFA+FC grupā un 69 nāves gadījumiem (38%) FC grupā. Kopējās dzīvildzes rezultāti uzrādīja HR=0,78 (56,4 mēneši OFA+FC grupā, salīdzinot ar 45,8 mēnešiem FC grupā; 95% TI: 0,56; 1,09; $p=0,1410$).

Rezistentā HLL

Arzerra monoterapijas veidā tika ievadīts 223 pacientiem ar rezistentu HLL (pētījums Hx-CD20-406). Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: 41–87 gadi), vairums bija vīrieši (73%) un baltās rases pārstāvji (96%). Pacienti saņēma mediāni 5 iepriekšējās terapijas, arī rituksimabu (57%). No šiem 223 pacientiem 95 bija rezistenti pret fludarabīna un alemtuzumaba terapiju (definēta kā nespēja sasniegt vismaz daļēju atbildes reakciju ar fludarabīna vai alemtuzumaba terapiju vai slimības progresēšana 6 mēnešu laikā pēc pēdējās fludarabīna vai alemtuzumaba devas). Sākotnējie citoģenētiskie (FISH) dati bija pieejami 209 pacientiem. 36 pacientiem bija normāls kariotips, un hromosomu aberācijas atklātas 174 pacientiem; 47 pacientiem bija 17p delēcija, 73 pacientiem – 11q delēcija, 23 pacientiem – 12q trisomija, un 31 pacientam 13q delēcija bija vienīgā aberācija.

Pacientiem, kuri ir rezistenti pret fludarabīnu un alemtuzumabu, ORR bija 49% (pētījuma efektivitātes datu apkopojumu skatīt 3. tabulā). Pacientiem, kuriem iepriekš tika veikta ārstēšana ar rituksimabu vai nu monoterapijas, vai kombinētas terapijas veidā ar citām zālēm, atbildes reakcijas biežums uz Arzerra terapiju bija līdzīgs kā tiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar rituksimabu.

3. tabula. Atbildes reakcijas uz Arzerra terapiju apkopojums pacientiem ar rezistentu HLL

(Primārais) mērķa kritērijs ¹	Pret fludarabīnu un alemtuzumabu rezistenti pacienti n = 95
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) 95,3% TI (%)	47 (49) 39; 60
Atbildes reakcijas rādītājs pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar rituksimabu Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) 95% TI (%)	25/56 (45) 31; 59
Atbildes reakcijas rādītājs pacientiem ar hromosomu patoloģiju 17p delēcija Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) 95% TI (%) 11q delēcija Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) 95% TI (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Kopējās dzīvildzes mediāna Mēneši 95% TI	13,9 9,9; 18,6
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Mēneši 95% TI	4,6 3,9; 6,3
Atbildes reakcijas ilguma mediāna Mēneši 95% TI	5,5 3,7; 7,2
Laika mediāna līdz nākamajai HLL terapijai Mēneši 95% TI	8,5 7,2; 9,9
¹ Kopējo atbildes reakciju novērtēja Neatkarīgā atbildes reakcijas novērtēšanas komiteja, izmantojot NCIWG 1996.g. HLL vadlīnijas	

Novēroja arī NCI-WG atbildes reakcijas kritēriju komponentu uzlabošanos. Tā bija uzlabošanās, kas saistīta ar konstitucionāliem simptomiem, limfadenopātiju, organomegāliju vai citopēnijām (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Vismaz 2 mēnešu ilgas klīniskās uzlabošanās apkopojums rezistentiem indivīdiem ar patoloģijām pētījuma sākumā

Efektivitātes mērķa kritērijs vai hematoloģiskais parametrs ^a	Pacienti ar ieguvumu/pacienti ar patoloģiju pētījuma sākumā (%)
	Pret fludarabīnu un alemtuzumabu rezistenti pacienti
Limfocītu skaits	
Samazinājums $\geq 50\%$	49/71 (69)
Normalizēšanās ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Pilnīga konstitucionālo simptomu izzušana ^b	21/47 (45)
Limfadenopātija ^c	
Uzlabošanās $\geq 50\%$	51/88 (58)
Pilnīga izzušana	17/88 (19)
Splenomegālija	
Uzlabošanās $\geq 50\%$	27/47 (57)
Pilnīga izzušana	23/47 (49)
Hepatomegālija	
Uzlabošanās $\geq 50\%$	14/24 (58)
Pilnīga izzušana	11/24 (46)
Hemoglobīns: uzsākot terapiju	
$< 11 \text{ g/dl}$, pēc uzsākšanas	12/49 (24)
$> 11 \text{ g/dl}$	
Trombocītu skaits: uzsākot terapiju	
$\leq 100 \times 10^9/l$, pēc	19/50 (38)
uzsākšanas $> 50\%$ palielināšanās	
vai $> 100 \times 10^9/l$	
Neitrofili: uzsākot terapiju	
$< 1 \times 10^9/l$, pēc tam $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Nav ietvertas pacientu vizītes no pirmās transfūzijas datuma, ārstēšana ar eritropoetīnu un ārstēšana ar augšanas faktoriem. Pacientiem, kuriem trūka sākotnējo datu, tika izmantoti pēdējā skrīninga/neplānotu vizīšu laikā iegūtie dati. ^b Pilnīga konstitucionālo simptomu (drudža, svīšanas naktī, noguruma, ķermeņa masas samazināšanās) izzušana definēta kā kāda simptoma esamība pētījuma sākumā un turpmāka tā izzušana. ^c Limfadenopātija izteikta ar lielāko produktu diametru summu (<i>sum of products of greatest diameters</i> ; SPD) atbilstoši fizikālajiem izmeklējumiem.	

Arzerra saņēma arī pacientu grupu ($n = 112$) ar masīvu limfadenopātiju (definēta kā vismaz viens limfmezgls $> 5 \text{ cm}$) un rezistenci pret fludarabīnu. ORR šajā grupā bija 43% (95,3% TI: 33; 53). Mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 5,5 mēneši (95% TI: 4,6; 6,4) un mediānā kopējā dzīvildze bija 17,4 mēneši (95% TI: 15,0; 24,0). Pacientiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar rituksimabu, atbildes reakcijas rādītājs bija 38% (95% TI: 23; 61). Šiem pacientiem arī novēroja klīnisku uzlabošanos attiecībā uz iepriekš norādītajiem efektivitātes mērķa kritērijiem un hematoloģiskajiem parametriem, kas bija līdzīga kā pacientiem, kuri ir rezistenti pret fludarabīnu un alemtuzumabu.

Bez tam ar Arzerra tika ārstēta arī pacientu grupa ($n = 16$), kuriem bija fludarabīna nepanesamība/kuri bija nepiemēroti šai terapijai un/vai kuriem bija alemtuzumaba nepanesamība. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs šajā grupā bija 63% (95,3% TI: 35; 85).

Atklāts, divu grupu, nejaušināts pētījums (OMB114242), iesaistot pacientus ar masīvu, pret fludarabīnu rezistentu HLL, kuriem vismaz 2 iepriekšējās terapijas bija neveiksmīgas (n = 122), tika veikts, lai salīdzinātu Arzerra monoterapiju (n = 79) ar ārsta izvēlētu (ĀI) ārstēšanu (n = 43). Primārais mērķa kritērijs – IRC novērtēta dzīvildze bez slimības progresēšanas – abās grupās statistiski nozīmīgi neatšķīrās (5,4 mēneši, salīdzinot ar 3,6 mēnešiem, RA = 0,79, p = 0,27). Dzīvildze bez slimības progresēšanas Arzerra monoterapijas grupā bija līdzīga rezultātiem, kādus novēroja Hx-CD20-406 pētījuma Arzerra monoterapijas grupā.

Devas noteikšanas pētījums (Hx-CD20-402) tika veikts 33 pacientiem ar recidivējošu vai rezistentu HLL. Pacientu vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 27 – 82 gadi), vairums bija vīrieši (58%) un visi bija baltās rases pārstāvji. Ārstēšana ar Arzerra (pēc 4 infūzijām reizi nedēļā) lielākās devas grupā (1. deva: 500 mg; 2., 3. un 4. deva: 2000 mg) izraisīja objektīvu atbildes reakcijas rādītāju 50% gadījumu un ietvēra 12 daļējas remisijas un vienu nodulāru daļēju remisiju. Lielākās devas grupā mediānais laiks līdz progresēšanai bija 15,6 nedēļas (95% TI: 15; 22,6) pilnā analīzes populācijā un 23 nedēļas (TI: 20; 31,4) pacientiem ar atbildes reakciju. Atbildes reakcijas ilgums bija 16 nedēļas (TI: 13; 19,0), un laiks līdz nākamajai HLL terapijai bija 52,4 nedēļas (TI: 36,9 – nenosakāms).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Arzerra visās hroniskas limfocitāzes pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kopumā ofatumumaba farmakokinētika bija līdzīga visu indikāciju gadījumā, gan lietojot monoterapijā, gan kombinācijā ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu vai hlorambucilu. Ofatumumabam bija nelineāra farmakokinētika, kas saistīta ar tā klīrensa samazināšanos laika gaitā.

Uzsūkšanās

Arzerra ievada intravenozā infūzijā, tāpēc uzsūkšanās nav piemērojama.

Izkliede

Ofatumumaba izklijas tilpums ir mazs ar vidējo Vss robežās no 1,7 līdz 8,1 l visos pētījumos, neatkarīgi no devas līmeņa un infūzijas kārtas skaitļa.

Biotransformācija

Ofatumumabs ir olbaltums, kura paredzamais metabolisma ceļš ir sadalīšanās mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs, ko veic visuresošie proteolītiskie enzīmi. Klasiskie biotransformācijas pētījumi nav veikti.

Eliminācija

Ofatumumabs tiek izvadīts divos veidos: no mērķa neatkarīgais ceļš kā citām IgG molekulām un mērķa mediātais ceļš, kas saistīts ar saistīšanos pie B šūnām. Pēc pirmās ofatumumaba infūzijas notiek strauja un pastāvīga CD20⁺ B šūnu skaita samazināšanās, atstājot samazinātu CD20⁺ šūnu skaitu, kas pieejams saistībai ar antivielu turpmāko infūziju laikā. Tādējādi pēc vēlākām infūzijām, salīdzinot ar pirmo infūziju, ofatumumaba klīrensa vērtības bija mazākas, un t_{1/2} raksturlielumi bija nozīmīgi lielāki; atkārtotu iknedēļas infūziju laikā ofatumumaba AUC un C_{max} vērtības palielinājās vairāk nekā paredzētā uzkrāšanās, ņemot vērā pirmās infūzijas datus.

Galvenie farmakokinētikas rādītāji, lietojot ofatumumabu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula Ofatumumaba farmakokinētikas rādītāji (vidējie ģeometriskie)

Populācija (ārstēšana)	Dozēšanas shēma	Cikls ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _{1/2} (dienas)
Rezistentā HLL (ofatumumabs)	1. infūzija (300 mg)	1. cikls	61,4			
	2000 mg: 8 infūzijas ik nedēļu, kam seko 4 infūzijas ik mēnesi	12. deva	827	166000	12,1	11,5
	1. infūzija (300 mg)	1. cikls	51,8	2620		
Iepriekš neārstēti pacienti (ofatumumabs + hlorambucils)	1000 mg infūzijas ik mēnesi	4. cikls	285	65100	15,4	18,5
	1. infūzija (300 mg)	1. cikls	61,4	3560		
Recidivējoša HLL (ofatumumabs + FC)	1000 mg	4. cikls	313	89100	11,2	19,9
	1. cikla 8. dienā, kam seko infūzijas pa 1000 mg ik mēnesi					

⁽¹⁾ Cikls, par kuru šajā tabulā sniegti farmakokinētiskie rādītāji.

C_{max}: maksimālā ofatumumaba koncentrācija infūzijas beigās, AUC: ofatumumaba iedarbība dozēšanas periodā, CL: ofatumumaba klīrenss pēc atkārtotām devām, T_{1/2}: terminālais pusperiods
Skaitļi noapaļoti līdz trīs nozīmīgiem cipariem.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti (≥65 gadi)

Krusteniskā populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem no 21 līdz 87 gadu vecumam netika konstatēts, ka vecums ir nozīmīgs ofatumumaba farmakokinētiku ietekmējošs faktors.

Pediātriskā populācija

Nav pieejami farmakokinētikas dati pediātriskiem pacientiem.

Dzimums

Dzimumam bija mēreni izteikta ietekme (12%) uz ofatumumaba centrālo izkliedes tilpumu krusteniskā pētījumu populācijas analīzē ar lielākām C_{max} un AUC vērtībām sievietēm (48% pacientu šajā analīzē bija vīrieši un 52% bija sievietes). Šo ietekmi neuzskata par klīniski nozīmīgu, un devu neiesaka mainīt.

Nieru darbības traucējumi

Krusteniskā populācijas analīzē pacientiem ar aprēķināto kreatinīna klīrensu no 26 līdz 287 ml/min netika konstatēts, ka sākotnējais aprēķinātais kreatinīna klīrenss ir nozīmīgs ofatumumaba farmakokinētiku ietekmējošs faktors. Vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min) devu neiesaka mainīt. Farmakokinētikas datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir maz.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti oficiāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi. IgG1 molekulas, kāds ir ofatumumabs, katabolizē visuresošie proteolītiskie enzīmi, kas atrodas arī ārpus aknu audiem, tāpēc aknu darbības pārmaiņas nevarētu ietekmēt ofatumumaba elimināciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Intravenoza un subkutāna ievadīšana pērtiķiem izraisīja perifēro un limfoīdo audu B šūnu skaita paredzēto samazināšanos bez saistītas toksiskas iedarbības. Kā sagaidāms, tika konstatēta IgG humorālās imūnās atbildes reakcijas pavājināšanās pret *Megathura crenulata* (jūras moluska - *keyhole limpet*) hemocianīnu, bet nebija nekādas ietekmes uz vēlīnā tipa paaugstinātās jutības atbildes reakcijām. Dažiem dzīvniekiem pastiprinājās eritrocītu sabrukšana, ko, iespējams, izraisīja pērtiķu eritrocītu virsmu pārklājošās antivielas pret zālēm. Šiem pērtiķiem tika novērota atbilstoša retikulocītu skaita palielināšanās, kas liecina par reģeneratīvu atbildes reakciju kaulu smadzenēs.

Intravenoza ofatumumaba ievadīšana grūsnām *Cynomolgus* sugas pērtiķu mātītēm 100 mg/kg devā reizi nedēļā no 20. līdz 50. grūsnības dienai neizraisīja toksisku ietekmi mātītei vai auglim, kā arī teratogenitāti. Organogēnēzes beigās (gestācijas 48. dienā), ofatumumaba iedarbība (AUC_{inf}) atbilda 0,46 līdz 3,6 kārtīgai iedarbībai cilvēkam pēc 8 infūzijām ar maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD) 2000 mg. 100. grūsnības dienā augļa nabas saites asinīs un augļa liesas audos tika konstatēta B šūnu skaita samazināšanās, kas saistīta ar ofatumumaba farmakoloģisko iedarbību. Salīdzinot ar kontroles rādītājiem, mazāku devu saņemušajā grupā liesas svars samazinājās par aptuveni 15% un aptuveni par 30% grupā, kas saņēma lielāku devu. Pre- un postnatālās attīstības pētījumi nav veikti. Tāpēc postnatālā atveseļošanās nav pierādīta.

Ofatumumabs ir monoklonāla antivielas, tāpēc genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi ar to nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīns
Nātrija acetāts (E262)
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Dinātrija edetāts (E386)
Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons
3 gadi.

Atšķaidīts infūzijas šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 48 stundas apkārtējās vides apstākļos (līdz 25 °C temperatūrā).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas 2-8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad šķīdināšana/atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīga 1. klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu. Flakonā ir 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Arzerra ir pieejams iepakojumā pa 3 flakoniem.

Arzerra 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīga 1. klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu. Flakonā ir 50 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Arzerra ir pieejams iepakojumā pa 1 flakonam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Atšķaidīšana

Arzerra koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai nesatur konservantus, tāpēc atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos. Atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizlieto 24 stundu laikā pēc pagatavošanas. Pēc tam neizlietotais šķīdums ir jāizlej.

Pirms Arzerra atšķaidīšanas

Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet, vai Arzerra koncentrātā nav redzamu daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Ofatumumaba šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam. Nelietojiet Arzerra koncentrātu, ja tas ir mainījis krāsu.

Nekratiet ofatumumaba flakonu šīs pārbaudes laikā.

Kā atšķaidīt šķīdumu infūzijām

Pirms ievadīšanas Arzerra koncentrāts jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, ievērojot aseptikas noteikumus.

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

300 mg deva - izmantojiet 3 flakonus (kopā 15 ml, 5 ml flakonā):

- no 1000 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar šļirci atvelciet un izlejiet 15 ml;
- ar šļirci paņemiet 5 ml ofatumumaba no katra no 3 flakoniem un injicējiet 1000 ml maisā;
- nekratiet, bet samaisiet atšķaidīto šķīdumu, lēnām apgriežot maisu.

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1000 mg deva - izmantojiet 1 flakonu (kopā 50 ml, 50 ml flakonā):

- no 1000 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar šļirci atvelciet un izlejiet 50 ml;
- ar šļirci paņemiet 50 ml ofatumumaba no flakona un injicējiet 1000 ml maisā;

- nekratiet, bet samaisiet atšķaidīto šķīdumu, lēnām apgriežot maisu.

2000 mg deva - izmantojiet 2 flakonus (kopā 100 ml, 50 ml flakonā):

- no 1000 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar šļirci atvelciet un izlejiet 100 ml;
- ar šļirci paņemiet 50 ml ofatumumaba no katra no 2 flakoniem un injicējiet 1000 ml maisā;
- nekratiet, bet samaisiet atšķaidīto šķīdumu, lēnām apgriežot maisu.

Kā ievadīt atšķaidīto šķīdumu

Arzerra nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas jeb *bolus* veidā. Ievadiet ar intravenozo infūzijas sūkni.

Infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pagatavošanas. Pēc tam neizlietotais šķīdums ir jāizlej.

Arzerra nedrīkst sajaukt vai ievadīt infūzijā kopā ar citām zālēm vai intravenozi ievadāmiem šķīdumiem. Lai no tā izvairītos, pirms un pēc ofatumumaba ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Iepriekš neārstēta HLL un recidivējoša HLL

Pirmo infūziju veiciet 4,5 stundās (skatīt 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru atbilstoši tālāk sniegtajai shēmai.

Ja pirmā infūzija pabeigta bez smagām nevēlamām blakusparādībām, pārējās 1000 mg infūzijas jāievada 4 stundu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru atbilstoši tālāk sniegtajai shēmai. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītu nevēlamu blakusparādību, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (sīkāku informāciju skatīt 4.2. apakšpunktā).

Infūzijas shēma

Laiks no infūzijas sākuma (minūtes)	1. infūzija	Turpmākās infūzijas*
	Infūzijas ātrums (ml/stundā)	Infūzijas ātrums (ml/stundā)
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

* Ja iepriekšējā infūzija pabeigta bez nopietnām, ar infūziju saistītām BP. Ja infūzijas laikā novēro jebkādas ar infūziju saistītas nevēlamas blakusparādības, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

Rezistentā HLL

Pirmo un otro infūziju veiciet 6,5 stundās (skatīt 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru, ievērojot tālāk sniegto shēmu.

Ja otrā infūzija pabeigta bez smagām blakusparādībām, pārējās infūzijas (3. – 12.) jāievada 4 stundu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru atbilstoši tālāk norādītajai shēmai. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītu nevēlamu blakusparādību, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (sīkāku informāciju skatīt 4.2. apakšpunktā).

Infūzijas shēma

Laiks no infūzijas sākuma (minūtes)	1. un 2. infūzija	3.* līdz 12. infūzija
	Infūzijas ātrums (ml/stundā)	Infūzijas ātrums (ml/stundā)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
* Ja otrā infūzija pabeigta bez nopietnām, ar infūziju saistītām BP. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītas BP, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).		

Ja vērojamas kādas blakusparādības, infūzijas ātrums ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

EU/1/10/625/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 19. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 17. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀO VIELAU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀO VIELAU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ofatumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 20 mg ofatumumaba.
Katrs flakons satur 100 mg ofatumumaba 5 mililitros.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī: arginīns, nātrija acetāts (E262), nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E433), dinātrija edetāts (E386), sāļsskābe (E507), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

100 mg/5 ml

3 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/625/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Arzerra 100 mg sterils koncentrāts
Ofatumumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

100 mg/5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arzerra 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ofatumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 20 mg ofatumumaba.
Katrs flakons satur 1000 mg ofatumumaba 50 mililitros.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī: arginīns, nātrija acetāts (E262), nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E433), dinātrija edetāts (E386), sālsskābe (E507), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

1000 mg/50 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/625/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Arzerra 1000 mg sterils koncentrāts
Ofatumumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1000 mg/50 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Arzerra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Arzerra 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Ofatumumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arzerra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums ievada Arzerra
3. Kā lieto Arzerra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arzerra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Arzerra un kādam nolūkam to lieto

Arzerra satur ofatumumabu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām.

Arzerra lieto hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai. HLL ir asins vēzis, kas skar noteiktu balto asins šūnu paveidu, ko sauc par limfocītiem. Limfocīti pārāk ātri vairojas un dzīvo pārāk ilgi, tāpēc asinīs to ir par daudz. Slimība var skart arī citus ķermeņa orgānus. Arzerra sastāvā esošā antivielā atpazīst vielu uz limfocītu virsmas un izraisa limfocītu bojāeju.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums ievada Arzerra

Jums nedrīkst ievadīt Arzerra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret ofatumumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja uzskatāt, ka iepriekš minētais varētu attiekties uz Jums, aprunājieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums ievada Arzerra konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijušas **sirds slimības**,
- ja Jums ir **plaušu slimība**.

Aprunājieties ar savu ārstu, ja uzskatāt, ka kaut kas no iepriekš minētā varētu attiekties uz Jums.

Ārstēšanas laikā ar Arzerra Jums var būt nepieciešamas papildu pārbaudes.

Pirms Arzerra ievadīšanas un tā lietošanas laikā ārsts var pārbaudīt elektrolītu, piemēram, magnija un kālija, daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts var veikt Jums sāļu līdzsvara izmaiņu korekciju, ja konstatēs elektrolītu disbalansu.

Vakcinācija un Arzerra

Ja Jums tiek ievadīta kāda vakcīna, pasakiet ārstam vai cilvēkam, kurš ievada vakcīnu, ka tiek ārstēts ar Arzerra. Jūsu atbildes reakcija uz vakcīnu var būt vājāka, un Jums var neizveidoties pilnīga aizsardzība.

B hepatīts

Pirms Arzerra lietošanas uzsākšanas Jums būs jāveic pārbaudes B hepatīta (aknu slimības) noteikšanai. Ja Jums ir bijis B hepatīts, Arzerra var izraisīt tā atkārtotu aktivēšanos. Lai to nepieļautu, ārsts var Jūs ārstēt ar piemērotām pretvīrusu zālēm.

Ja Jums ir vai ir bijis B hepatīts, pastāstiet to savam ārstam pirms Arzerra lietošanas uzsākšanas.

Reakcijas uz infūziju

Šāda veida zāles (monoklonālās antivielas) injicēšanas gadījumā var izraisīt reakciju uz infūziju. Lai palīdzētu mazināt šādu reakciju, Jums dos zāles, piemēram, prethistamīna līdzekļus, steroīdus vai pretspāju līdzekļus. Skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Ja domājat, ka Jums jau agrāk bijusi līdzīga reakcija, pasakiet to ārstam pirms Arzerra ievadīšanas.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ir ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), smagu un dzīvību apdraudošu smadzeņu stāvokli, lietojot Arzerra līdzīgas zāles. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas atmiņas zudums, domāšanas grūtības, gaitas traucējumi vai redzes zudums. Ja Jums ir bijuši šādi simptomi pirms Arzerra lietošanas, **nekavējoties pastāstiet savam ārstam** par jebkādam šo simptomu izmaiņām.

Zarnu nosprostojums

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir aizcietējums, vēdera uzpūšanās vai sāpes vēderā. Šie var būt zarnu nosprostojuma simptomi, īpaši Jūsu ārstēšanas sākumā.

Bērni un pusaudži

Nav zināms, vai Arzerra darbojas bērniem un pusaudžiem. Tādēļ Arzerra nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Arzerra

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes līdzekļiem un citām bezrecepšu zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Arzerra parasti neiesaka lietot grūtniecības laikā.

- Pasakiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Ārsts izvērtēs Arzerra lietošanas ieguvumu Jums grūtniecības laikā un risku Jūsu bērnam.
- Lietojiet drošus pretapaugļošanās līdzekļus, lai izsargātos no grūtniecības iestāšanās ārstēšanas laikā ar Arzerra un vēl vismaz 12 mēnešus pēc pēdējās Arzerra devas ievadīšanas. Jautājiet padomu ārstam, ja Jūs plānojat grūtniecību pēc šī perioda.
- Ja ārstēšanas laikā ar Arzerra Jums iestājas grūtniecība, izstāstiet to savam ārstam.

Nav zināms, vai Arzerra sastāvdaļas nokļūst mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar Arzerra un vēl 12 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Arzerra ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Arzerra satur nātriju

Arzerra satur 34,8 mg nātrija katrā 300 mg devā, 116 mg katrā 1000 mg devā un 232 mg nātrija katrā 2000 mg devā. Jums tas jāņem vērā, ja ievērojat diētu ar ierobežotu nātrija daudzumu.

3. Kā lieto Arzerra

Ja Jums ir kādi jautājumi par Arzerra lietošanu, uzdodiet tos ārstam vai medmāsai, kura Jums veic infūziju.

Parastā deva

Parastā Arzerra deva pirmajai infūzijai ir 300 mg. Turpmākajās infūzijās šo devu parasti palielinās līdz 1000 mg vai 2000 mg.

Kā to ievada

Arzerra ievada vēnā (intravenozi) infūzijas ("sistēmas") veidā vairākās stundās.

Ja Jūsu HLL iepriekš nav ārstēta, Jums veiks ne vairāk par 13 infūzijām. Jums tiks veikta pirmā infūzija, kam sekos otrā infūzija pēc 7 dienām. Turpmākās infūzijas tiks ievadītas vienu reizi mēnesī līdz 11 mēnešus ilgi.

Ja esat iepriekš saņēmis HLL ārstēšanu, bet slimība atkārtojas, Jums veiks ne vairāk par 7 infūzijām. Jums tiks veikta pirmā infūzija, kam sekos otrā infūzija pēc 7 dienām. Turpmākās infūzijas tiks ievadītas vienu reizi mēnesī līdz 6 mēnešus ilgi.

Ja esat iepriekš saņēmis HLL ārstēšanu, parasti Jūs saņemsiet 12 infūziju kursu. Jums ievadīs pa vienai infūzijai nedēļā astoņas nedēļas. Pēc tam būs četru līdz piecu nedēļu pārtraukums. Pēc tam pārējās infūzijas ievadīs reizi mēnesī četrus mēnešus.

Pirms katras infūzijas saņemamās zāles

Pirms katras Arzerra infūzijas Jūs saņemsiet **premedikāciju** – zāles, kas palīdzēs mazināt reakcijas uz infūziju. Tās var būt prethistamīna līdzekļi, steroīdi un pretsāpju līdzekļi. Jūs stingri uzraudzīs un, ja sāksies reakcija, ārstēs.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Šāda veida zāles (monoklonālās antivielas) var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, kas reizēm ir smagas un var izraisīt nāvi. Lielāka to rašanās iespējamība ir pirmās devas ievadīšanas laikā.

Ļoti biežas ar infūziju saistītas reakcijas (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša,
- augsta temperatūra,
- ādas izsitumi,
- elpas trūkums, klepus,
- caureja,
- enerģijas trūkums.

Biežas ar infūziju saistītas reakcijas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas, reizēm smagas, kuru simptomi ietver virs ādas paceltus un niezošus izsitumus (nātrene), sejas vai mutes pietūkumu (angioedēma), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu un kolapsu;
- apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiediena sajūta krūtīs, klepus;
- pazemināts asinsspiediens (var izraisīt neskaidru sajūtu galvā, kad piecelaties stāvus);
- pietvīkums;
- pārmērīga svīšana;
- drebuļi vai trīce;
- ātra sirdsdarbība;

- galvassāpes;
- muguras sāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- rīkles sāpes vai kairinājums;
- aizlikts deguns.

Retākas ar infūziju saistītas reakcijas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- anafilaktiska reakcija, tajā skaitā anafilaktisks šoks, kura gadījumā simptomi ietver elpas trūkumu vai apgrūtinātu elpošanu, sēkšanu vai klepošanu, apreibuma sajūtu, reiboni, apziņas stāvokļa izmaiņas, hipotensiju, ar viegli ģeneralizētu niezi vai bez tās, ādas apsārtumu, sejas un/vai rīkles pietūkumu, lūpu, mēles vai ādas zilganu nokrāsu;
- šķidrums plaušās (*plaušu tūska*), kas izraisa elpas trūkumu;
- lēna sirdsdarbība;
- lūpu un ekstremitāšu zilgana nokrāsa (iespējamie hipoksijas simptomi).

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pasakiet to ārstam vai medicīnas māšai.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, iekaisusi rīkle vai čūlas mutē infekciju dēļ;
- drudzis, klepus, apgrūtināta elpošana, sēkšana, iespējamie plaušu vai elpceļu (respiratorās sistēmas) infekciju simptomi, kas ietver pneimoniju;
- iekaisis kakls, spiediena vai sāpju sajūta vaigos un pierē, ausu, deguna vai rīkles infekcijas.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs:

- zems balto asins šūnu līmenis (neitropēnija);
- zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija).

Biežas blakusparādības

Tās var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- drudzis vai ļoti zema ķermeņa temperatūra, sāpes krūtīs, elpas trūkums vai strauja elpošana, aukstuma sajūta, drebuļi, apjukums, reibonis, samazināta urinācija un paātrināts pulss (iespējamie asins infekciju simptomi);
- apgrūtināta urinācija un sāpes urinācijas laikā, pastiprināta urinācijas vajadzība, urīnceļu infekcijas;
- jostas roze, aukstumpumpas (iespējamie herpes vīrusa infekcijas simptomi, kas iespējams var būt smagi).

Biežas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs:

- zems trombocītu līmenis asinīs (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt).

Retākas blakusparādības

Tās var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- zarnu nosprostošums, ko var sajust kā sāpes vēderā.
 - Ja Jums rodas nepārejošas sāpes vēderā, **pēc iespējas ātrāk dodieties pie ārsta.**
- dzeltena ādas krāsa un acis, slikta dūša, apetītes trūkums, tumšs urīns (iespējamie B hepatīta vīrusa reaktivācijas simptomi);
- atmiņas zudums, apgrūtināta domāšana, un apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums (iespējamie progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas simptomi);
- kālija, fosfātu un urīnskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs, kas var izraisīt nieru darbības traucējumus (audzēja līzes sindromu).
Šī traucējuma simptomi:
 - mazāka urīna daudzuma veidošanās nekā vajadzētu;
 - muskuļu spazmas.Ja ievērojat šos simptomus, **pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu.**

Retākas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs:

- asinsreces traucējumi;
- kaulu smadzeņu nespēja izstrādāt pietiekami daudz sarkano vai balto asins šūnu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Arzerra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Flakonū uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīto infūziju šķīdumu uzglabāt 2 °C – 8 °C temperatūrā un izlietot 24 stundu laikā. 24 stundas pēc pagatavošanas neizlietotais infūziju šķīdums jāizlej.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Arzerra satur

- Aktīvā viela ir ofatumumabs. Viens ml koncentrāta satur 20 mg ofatumumaba.
- Citas sastāvdaļas ir arginīns, nātrijs acetāts (E262), nātrijs hlorīds, polisorbāts 80 (E433), dinātrijs edetāts (E386), sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām (skatīt “Arzerra satur nātriju” 2. punktā).

Arzerra ārējais izskats un iepakojums

Arzerra ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Arzerra 100 mg pieejams iepakojumā pa 3 flakoniem. Katrs stikla flakons ir noslēgts ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, un satur 5 ml koncentrāta (100 mg ofatumumaba).

Arzerra 1000 mg pieejams iepakojumā pa 1 flakonam. Katrs stikla flakons ir noslēgts ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, un satur 50 ml koncentrāta (1000 mg ofatumumaba).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

Ražotājs

Glaxo Operations UK Limited (tirdzniecībā Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Lielbritānija.

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

1) Pirms Arzerra atšķaidīšanas

Pirms atšķaidīšanas **pārbaudiet, vai Arzerra koncentrātā** nav redzamu daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Ofatumumaba šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam. **Nelietojiet** Arzerra koncentrātu, ja tas ir mainījis krāsu.

Nekratiet ofatumumaba flakonu šīs pārbaudes laikā.

2) Kā atšķaidīt šķīdumu infūzijām

Pirms ievadīšanas Arzerra koncentrāts jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, ievērojot aseptikas noteikumus.

300 mg deva - izmantojiet trīs 100 mg/5 ml flakonus (kopā 15 ml, 5 ml flakonā):

- no 1000 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar šļirci atvelciet un izlejiet 15 ml;
- ar šļirci paņemiet 5 ml ofatumumaba no katra no trīs 100 mg flakoniem un injicējiet 1000 ml maisā;
- nekratiet, bet samaisiet atšķaidīto šķīdumu, lēnām apgriežot maisu.

1000 mg deva - izmantojiet vienu 1000 mg/50 ml flakonu (kopā 50 ml, 50 ml flakonā):

- no 1000 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar šļirci atvelciet un izlejiet 50 ml;
- ar šļirci paņemiet 50 ml ofatumumaba no 1000 mg flakona un injicējiet 1000 ml maisā;
- nekratiet, bet samaisiet atšķaidīto šķīdumu, lēnām apgriežot maisu.

2000 mg deva - izmantojiet divus 1000 mg/50 ml flakonus (kopā 100 ml, 50 ml flakonā):

- no 1000 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ar šļirci atvelciet un izlejiet 100 ml;
- ar šļirci paņemiet 50 ml ofatumumaba no katra no diviem 1000 mg flakoniem un injicējiet 1000 ml maisā;
- nekratiet, bet samaisiet atšķaidīto šķīdumu, lēnām apgriežot maisu.

3) Kā ievadīt atšķaidīto šķīdumu

Arzerra nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas jeb *bolus* injekcijas veidā. Ievadiet ar intravenozo infūzijas sūkni.

Infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc pagatavošanas. Pēc tam neizlietotais šķīdums ir jāizlej.

Arzerra nedrīkst sajaukt vai ievadīt infūzijā kopā ar citām zālēm vai intravenozi ievadāmiem šķīdumiem. Lai no tā izvairītos, pirms un pēc ofatumumaba ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Iepriekš neārstēta HLL un recidivējoša HLL

Pirmo infūziju veiciet 4,5 stundās (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru atbilstoši tālāk sniegtajai shēmai.

Ja pirmā infūzija pabeigta bez smagām nevēlamām blakusparādībām, pārējās 1 000 mg infūzijas jāievada 4 stundu laikā (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru atbilstoši tālāk sniegtajai shēmai. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītu nevēlamu blakusparādību, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

Infūzijas shēma

Laiks no infūzijas sākuma (minūtes)	1. infūzija	Turpmākās infūzijas*
	Infūzijas ātrums (ml/stundā)	Infūzijas ātrums (ml/stundā)
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
* Ja iepriekšējā infūzija pabeigta bez nopietnām, ar infūziju saistītām BP. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītu nevēlamu blakusparādību, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).		

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Rezistentā HLL

Pirmo un otro infūziju ievadiet 6,5 stundās (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru, ievērojot tālāk sniegto shēmu.

Ja otrā infūzija pabeigta bez nopietnām blakusparādībām, pārējās infūzijas (3. – 12.) jāievada 4 stundu laikā (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu) caur perifēro vai pastāvīgo katetru atbilstoši tālāk norādītajai shēmai. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītu nevēlamu blakusparādību, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

Infūzijas shēma

Laiks no infūzijas sākuma (minūtes)	1. un 2. infūzija	3.* līdz 12. infūzija
	Infūzijas ātrums (ml/stundā)	Infūzijas ātrums (ml/stundā)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
* Ja otrā infūzija pabeigta bez nopietnām, ar infūziju saistītām BP. Ja infūzijas laikā novēro jebkādu ar infūziju saistītu BP, infūzija jāpārtrauc un jāatsāk, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).		

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.