ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 20 mg ta' ofatumumab.

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 100 mg ta' ofatumumab f'5 ml.

Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 1000 mg ta' ofatumumab f'50 ml.

Ofatumumab huwa antikorp monoklonali uman magħmul f'linja ta' ċelluli murine rikombinanti (NS0).

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 34.8 mg ta' sodium f'kull doża ta' 300 mg, 116 mg sodium għal kull doża ta' 1000 mg u 232 mg ta' sodium f'kull doża ta' 2000 mg.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu trasparenti, mingħajr kulur sa jkanġi ftit fl-isfar ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL) mhux ikkurata minn qabel

Arzerra mogħti f'taħlita ma' chlorambucil jew bendamustine huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'CLL li ma ngħatawx terapija minn qabel u li mhumiex eliġibbli għal terapija bbażata fuq fludarabine.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

CLL li rkadat

Arzerra huwa indikat flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide għat-trattament ta' pazjenti adulti b'CLL li rkadat.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

CLL Refrattarja

Arzerra huwa indikat għall-kura ta' CLL f'pazjenti adulti li ma weġbux għal kura bi fludarabine u alemtuzumab.

Ara sezzjoni 5.1 għal iktar tagħrif.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Arzerra għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija tal-kanċer u f'ambjent fejn il-faċilitajiet kollha ta' risuxxitazzjoni jkunu disponibbli immedjatament.

Monitoraġġ

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul l-għoti ta' ofatumumab għall-feġġa ta' reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni, inkluż is-sindromu ta' rilaxx ta' cytokine, b'mod partikolari matul l-ewwel infużjoni.

Kura b'mediċini mogħtija minn qabel

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-prodotti mediċinali li ġejjin qabel ma tibda l-medikazzjoni minn 30 minuta sa sagħtejn qabel kull infużjoni ta' Arzerra skont l-iskedi ta' għoti ta' dożi kif ġej:

Skeda ta' mediċini mogħtija minn qabel għal Arzerra

	CLL mhux ittrattata minn qabel jew CLL li rkadat		**CLL Refrattarja**			
Numru ta' infużjonijiet	1 u 2	3 sa n*	1 u 2	3 sa 8	9	10 sa 12
Kortikosterojde ġol-vina (prednisolone jew ekwivalenti)	50 mg	0 to 50 mg**	100 mg	0 to 100 mg**	100 mg	50 to 100 mg***
Paracetamol orali (acetaminophen)	1000 mg					
Antiistamina orali jew ġol-vina	Diphenhydramine 50 mg jew cetirizine 10 mg (jew ekwivalenti)					
*Sa 13-il infużjoni f'każ ta' CLL mhux ittrattata minn qabel; sa 7 infużjonijiet f'każ ta' CLL li rkadat. **Il-kortikosterojde jista' jkun jew imnaqqas jew imwarrab fl-infużjonijiet li jsegwu u dan fid-diskrezzjoni tat-tabib, f'każ li ma jkunx hemm reazzjoni avversa gravi għall-mediċina (ADR) b'rabta mal-infużjoni wara li tkun ġa ngħatat infużjoni oħra/jkunu ngħataw infużjonijiet oħrajn. ***Il-kortikosterojde jista' jitnaqqas fl-infużjonijiet li jsegwu u dan fid-diskrezzjoni tat-tabib, f'każ li ma jkunx hemm reazzjoni avversa gravi għall-mediċina (ADR) b'rabta mal-infużjoni wara li tkun ġa ngħatat infużjoni oħra/jkunu ngħataw infużjonijiet oħrajn.						

Pożoloġija

CLL mhux ikkurata minn qabel
Għal CLL mhux ikkurata minn qabel, id-dożaġġ u l-iskeda rakkomandata hi:

- Ċiklu 1: 300 mg fil-jum 1 segwita ġimgħa wara minn 1000 mg fil-jum 8
- Ċikli sussegwenti (sal-aħjar rispons jew massimu ta' 12-il ċiklu): 1000 mg f'jum 1 kull 28 jum.

Kull ċiklu jdum 28 jum u jibda jingħadd mill-ewwel jum taċ-ċiklu.

L-aħjar rispons huwa rispons kliniku li ma tjiebx wara 3 ċikli addizzjonali ta' kura.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

CLL li rkadat
Għal CLL li rkadat, id-dożaġġ u l-iskeda rakkomandata hi:

- Ċiklu 1: 300 mg f'jum 1 segwit ġimgħa wara minn 1000 mg f'jum 8
- Ċikli sussegwenti (sa massimu ta' 6 ċikli b'kollox): 1000 mg f'jum 1 kull 28 jum.

Kull ċiklu jdum 28 jum u jibda jingħadd mill-ewwel jum taċ-ċiklu.

CLL mhux ikkurata minn qabel u CLL li rkadat
L-ewwel infużjoni
Ir-rata inizjali tal-ewwel infużjoni ta' Arzerra għandha tkun ta' 12-il ml/h. Matul l-ewwel infużjoni, ir-rata għandha tiżdied kull 30 minuta sa massimu ta' 400 ml/h (ara sezzjoni 6.6). Jekk tiġi osservata ADR relatata mal-infużjoni waqt l-infużjoni, ara taħt is-sezzjoni "Modifikazzjoni fid-doża u bidu tat-terapija mill-ġdid wara ADRs relatati mal-infużjoni".

Infużjonijiet sussegwenti
Jekk l-infużjoni(jiet) ta' qabel ingħatat (ingħataw) mingħajr ma seħħew ADRs severi relatati mal-infużjoni, l-infużjonijiet sussegwenti jistgħu jibdew b'rata ta' 25 ml/h u għandhom jiżdiedu kull 30 minuta sa massimu ta' 400 ml/h (ara sezzjoni 6.6). Jekk tiġi osservata ADR relatata mal-infużjoni waqt l-infużjoni, ara taħt is-sezzjoni "Modifikazzjoni fid-doża u bidu tat-terapija mill-ġdid wara ADRs relatati mal-infużjoni".

Modifikazzjoni fid-doża u bidu tat-terapija mill-ġdid wara ADRs relatati mal-infużjoni
F'każ ta' ADR ħafifa jew moderata, l-infużjoni għandha tiġi nterrotta u mibdija mill-ġdid b'nofs ir-rata tal-infużjoni fil-ħin tal-interruzzjoni ġaladarba l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli. Jekk ir-rata tal-infużjoni ma kinitx miżjuda mir-rata tal-bidu ta' 12 ml/siegħa qabel ma ġiet interrotta minħabba l-ADR, l-infużjoni għandha tindeba mill-ġdid bi 12-il ml/siegħa, ir-rata standard ta' bidu ta' infużjoni. Ir-rata tal-infużjoni tista' tkompli tiġi miżjuda skont proċeduri standard, id-diskrezzjoni tat-tabib u t-tolleranza tal-pazjent (wieħed m'għandux iżid ir-rata għal aktar mid-doppju kull 30 minuta).

F'każ ta' ADR severa, l-infużjoni għandha tiġi nterrotta u mibdija mill-ġdid b'12 ml/siegħa meta l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli. Ir-rata tal-infużjoni tista' tkompli tiġi miżjuda skont proċeduri standard, id-diskrezzjoni tat-tabib u t-tolleranza tal-pazjent (wieħed m'għandux iżid ir-rata aktar minn kull 30 minuta).

Arzerra għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw reazzjoni anafilattika għall-prodott mediċinali.

CLL Refrattarja
Id-doża u l-iskeda rrakkomandata hi ta' 12-il doża mogħtija kif ġej:

- 300 mg mogħtija f'jum 1 u segwita ġimgħa wara b'
- 2000 mg kull ġimgħa għal 7 dożi (infużjonijiet 2 sa 8) segwita 4-5 ġimgħat wara b'
- 2000 mg kull 28 jum għal 4 dożi (infużjonijiet 9 sa 12)

L-ewwel u t-tieni infużjoni
Ir-rata fil-bidu tal-ewwel u t-tieni infużjoni ta' Arzerra għandha tkun 12 ml/siegħa. Waqt l-infużjoni, ir-rata għandha tiżdied kull 30 minuta sar-rata massima ta' 200 ml/siegħa (ara sezzjoni 6.6). Jekk tiġi osservata ADR relatata mal-infużjoni waqt l-infużjoni, ara taħt is-sezzjoni "Modifikazzjoni fid-doża u bidu tat-terapija mill-ġdid wara ADRs relatati mal-infużjoni".

Infużjonijiet sussegwenti
Jekk l-infużjoni(jiet) preċedenti tlestiet (tlestew) mingħajr ADRs li kienu qawwija u li kellhom x'jaqsmu mal-infużjoni, l-infużjonijiet sussegwenti jistgħu jibdew b'rata ta' 25 ml/siegħa u għandhom jiżdiedu kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 ml/siegħa (ara sezzjoni 6.6). Jekk tiġi osservata ADR relatata mal-infużjoni waqt l-infużjoni, ara taħt is-sezzjoni "Modifikazzjoni fid-doża u bidu tat-terapija mill-ġdid wara ADRs relatati mal-infużjoni".

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Modifikazzjoni fid-doża u bidu tat-terapija mill-ġdid wara ADRs relatati mal-infużjoni
F'każ ta' ADR minn ħafif sa moderat, l-infużjoni għandha titwaqqaf u tinbeda mill-ġdid b'nofs ir-rata tal-infużjoni ta' dik tal-ħin li fih tkun twaqqfet, ġaladarba l-kundizzjoni tal-pazjent tkun stabbli. Jekk ir-rata tal-infużjoni tkun għadha ma żdiditx aktar mir-rata tal-bidu ta' 12 ml/siegħa qabel ma tkun twaqqfet minħabba ADR, l-infużjoni għandha terġa' tinbeda mill-ġdid bi 12 ml/siegħa, ir-rata standard tal-bidu ta' infużjoni. Ir-rata tal-infużjoni tista' tkompli tiżdied skont il-proċeduri standard, il-fehma tat-tabib u t-tolleranza tal-pazjent (wieħed m'għandux iżid ir-rata għal aktar mid-doppju kull 30 minuta).

F'każ ta' ADR qawwi, l-infużjoni għandha titwaqqaf u tinbeda mill-ġdid bi 12 ml/siegħa, ġaladarba l-kundizzjoni tal-pazjent tkun stabbli. Ir-rata tal-infużjoni tista' tkompli tiżdied skont il-proċeduri standard, il-fehma tat-tabib u t-tolleranza tal-pazjent (wieħed m'għandux jaqbeż rata li tiżdied kull 30 minuta)

Arzerra għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw reazzjoni anafilattika għall-prodott mediċinali.

Popolazzjonijiet speċjali
Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Arzerra fit-tfal taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Għaldaqstant Arzerra mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Anzjani
Ma dehru l-ebda differenzi sostanzjali relatati mal-età fis-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.1). Fuq bażi ta' dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja fl-anzjani, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi
Ma saru l-ebda studji formali ta' Arzerra f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa rrakkomandat għal indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-krejatinina >30 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied
Ma saru l-ebda studji formali ta' Arzerra f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Madankollu, pazjenti b'indeboliment tal-fwied mhumiex mistennija li jkollhom bżonn modifikazzjoni fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Arzerra qiegħed għal infużjoni ġol-vini u għandu jiġi ddilwit qabel ma jingħata. Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal ofatumumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni

Ofatumumab mogħti ġol-vini kien assoċjat ma' reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jirriżultaw fi twaqqif temporanju tal-kura jew waqfien għalkollox tal-kura. Kura b'mediċina mogħtija minn qabel ittaffi r-reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni iżda dawn xorta jistgħu jseħħu l-biċċa l-kbira waqt l-ewwel infużjoni. Reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal każijiet anafilaktojd, bronkospażmi, każijiet tal-qalb (eż. iskemija mijokardijaka/infart, bradikardija), tkexkix ta' bard/tertir, sogħla, sindrome ta' reħi ta' cytokine, dijarea, qtugħ ta' nifs, għeja, fwawar, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, tqalligħ, uġigħ, edema pulmonari, prurite, deni, raxx, u urtikarja. F'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jwasslu għal mewt. Anke b'kura b'mediċini mogħtija minn qabel, reazzjonijiet qawwija li jinkludu sindrome ta' reħi ta' cytokine, kienu rrappurtati wara l-użu ta' ofatumumab. F'każ ta' reazzjoni qawwija b'rabta mal-infużjoni, l-infużjoni ta' Arzerra għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda kura għas-sintomi (ara sezzjoni 4.2).

F'każ li sseħħ reazzjoni anafilattika, Arzerra għandu jitwaqqaf minnufih u għal kollox u għandu jinbeda trattament mediku xieraq.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni jseħħu b'mod predominanti tul l-ewwel infużjoni u għandhom tendenza li jonqsu b'infużjonijiet sussegwenti. Pazjenti bi storja ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmuni jista' jkollhom riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet fil-pulmuni minn reazzjonijiet avversi u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt l-infużjoni ta' Arzerra.

Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

F'pazjenti b'CLL, sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur (TLS) tista' sseħħ bl-użu ta' Arzerra. Fatturi ta' riskju għal-TLS jinkludu tagħbija għolja ta' tumur, konċentrazzjonijiet għoljin ta' ċelluli li qed jiċċirkolaw ($\geq$25,000/mm^3), tnaqqis fil-volum, insuffiċjenza tal-kliewi, livelli għoljin ta' uric acid qabel ma nbdiet il-kura u livelli għoljin ta' lactate dehydrogenase. L-immaniġġar ta' TLS jinkludi it-tiswija ta' anormalitajiet tal-elettroliti, il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi, iż-żamma tal-bilanċ tal-fluwidi u kura ta' appoġġ.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) li twassal għall-mewt kienu rrappurtati f'pazjenti b'CLL li kienu qed jirċievu farmakoterapija ċitotossika, inkluż ofatumumab. Dijanjosi ta' PML għandha tiġi kkunsidrata fi kwalunkwe pazjent li qed jieħu Arzerra li jirrapporta sinjali u sintomi newroloġiċi ġodda jew tibdil fis-sinjali u s-sintomi newroloġiċi li kien hemm diġà. Jekk ikun hemm suspett ta' dijanjosi ta' PML, Arzerra għandu jitwaqqaf u għandu jiġi kkunsidrat riferiment għand newrologu.

Tilqim

Is-sigurtà ta', u l-abbilità li wieħed jiġġenera rispons primarju jew anamnestiku għal, tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati jew inattivati waqt kura b'ofatumumab ma ġewx studjati. Jista' jkun hemm indeboliment fir-rispons għat-tilqim meta ċ-ċelluli B jkunu mnaqqsa. Minħabba r-riskju ta' infezzjoni, l-għoti ta' tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat waqt u wara kura b'ofatumumab, sakemm l-għadd taċ-ċelluli B jerġa' lura għan-normal. Ir-riskji u l-benefiċċji li wieħed ilaqqam il-pazjenti waqt terapija b'Arzerra għandhom jiġu kkunsidrati.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Epatite B

Infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV) u attivazzjoni mill-ġdid, li f'xi każijiet wasslet għal epatite fulminanti, insuffiċjenza epatika u mewt, seħħet f'pazjenti li rċevew kura bi prodotti mediċinali kklassifikati bħala antikorpi ċitolitiċi kontra CD20, inkluż Arzerra. Il-każijiet ġew irrapportati f'pazjenti li huma pożittivi għall-antiġen tal-wiċċ tal-epatite B (HbsAg) u wkoll f'dawk li huma pożittivi għall-antikorp prinċipali tal-epatite B (anti-HBc) iżda negattivi għal HBsAg. Ir-riattivazzjoni seħħet ukoll f'pazjenti li dehru li kellhom infezzjoni tal-epatite B riżolta (jiġifieri negattivi għal HBsAg, pożittivi għal anti-HBc, u pożittivi għall-antikorpi tal-wiċċ tal-epatite B [anti-HBs]).

Ir-riattivazzjoni tal-HBV hija definita bħala żieda f'daqqa fir-replikazzjoni tal-HBV li timmanifesta ruħha bħala żieda mgħaġġla fil-livell tad-DNA HBV fis-serum jew is-sejba ta' HBsAg f'persuna li qabel kienet negattiva għal HBsAg iżda pożittiva għal anti-HBc. Ir-riattivazzjoni tar-replikazzjoni tal-HBV ta' spiss tiġi segwita mill-epatite, jiġifieri, żieda fil-livelli tat-transaminaži u, f'każijiet gravi, żieda fil-livelli ta' bilirubina, insuffiċjenza tal-fwied, u mewt.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-infezzjoni b'HBV billi l-HbsAg u l-anti-HBc jitkejlu qabel ma tinbeda l-kura b'Arzerra. Għal pazjenti li juru evidenza ta' infezzjoni preċedenti (negattivi għal HBsAg, pożittivi għal anti-HBc) tal-epatite B, tobba b'esperjenza fil-ġestjoni tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati dwar il-monitoraġġ u l-bidu ta' terapija antivirali kontra l-HBV. Il-kura b'Arzerra m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni attwali tal-epatite B (pożittivi għal HBsAg) sakemm l-infezzjoni tiġi ikkurata b'mod adegwat.

Pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni preċedenti b'HBV għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali kliniċi u sinjali tal-laboratorji tal-epatite jew riattivazzjoni tal-HBV matul il-kura bi u għal 6-12-il xahar wara l-aħħar infużjoni ta' Arzerra. Ir-riattivazzjoni tal-HBV ġiet irrapportata sa sena wara t-tlestija tat-terapija. It-twaqqif ta' terapija antivirali kontra l-HBV għandu jiġi diskuss ma' tobba b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epatite B.

F'pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV waqt li jkunu qed jirċievu Arzerra, Arzerra u kwalunkwe kimoterapija konkomitanti għandhom jiġi interrotti minnufih, u għandha tinbeda kura xierqa. Ma teżistix biżżejjed dejta dwar is-sigurtà meta Arzerra jerġa' jinbeda f'pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV. It-tkomplija tat-teħid ta' Arzerra f'pazjenti li r-riattivazzjoni tal-HBV tagħhom tirriżolvi ruħha għandha tiġi diskussa ma' tobba b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epatite B.

Kardjovaskulari

Pazjenti bi storja ta' marda tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Arzerra għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom arritmiji tal-qalb serji jew ta' periklu għall-ħajja.

L-effett ta' doża multipli ta' Arzerra fuq l-intervall QTc ġie evalwat f'analiżi raggruppata ta' tliet studji bi prova miftuħa f'pazjenti b'CLL (N=85). Żidiet ta' iktar minn 5 msek ġew osservati fl-intervalli QT/QTc medjani/medji fl-analiżi raggruppata. Ma ġiet osservata ebda bidla kbira fl-intervall QTc medju (jiġifieri, >20 millisekonda). Ebda wieħed mill-pazjenti ma kellu żieda ta' QTc għal >500 msek. Ma ġietx osservata fil-QTc żieda dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Huwa rakkomandat li l-pazjenti għandhom elettroliti bħall-potassju u manjeżju mkejjel qabel u matul l-għoti ta' ofatumumab. L-anormalitajiet tal-elettroliti għandhom jiġu rranġati. L-effett ta' ofatumumab fuq il-pazjenti b'intervalli tal-QT imtawlin (eż., miksuba jew konġenitali) mhuwiex magħruf.

Sadd fil-musrana

Sadd fil-musrana kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'antikorp monoklonali kontra CD20, inkluż b'ofatumumab. Pazjenti li jkollhom uġigħ fl-addome, speċjalment fil-bidu tal-kors tat-terapija b'ofatumumab, għandhom jiġu evalwati u għandha tinbeda kura xierqa.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Monitoraġġ tal-laboratorju

Matul it-terapija b'afatumumab ġew irrapportati Ċitopeniji, inkluża newtropenija mtawla u li tibda tard. L-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm, inkluż newtrofil u l-għadd tal-plejtlits, għandhom jinkisbu f'perijodi ta' żmien regolari waqt terapija b'Arzerra u b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li jiżviluppaw ċitopeniji.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 34.8 mg ta' sodium f'kull doża ta' 300 mg, 116 mg sodium għal kull doża ta' 1000 mg u 232 mg ta' sodium f'kull doża ta' 2000 mg. Dan għandu jitqies minn pazjenti li qegħdin fuq dieta ta' kontroll ta' sodium.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Għalkemm teżisti dejta formali limitata fuq l-interazzjoni bejn il-mediċini għal ofatumumab, m'huma magħrufa l-ebda interazzjonijiet ta' sinifikat kliniku ma' prodotti mediċinali oħra. Ma kienet osservata ebda interazzjoni farmakokinetika relevanti klinikament bejn ofatumumab u fludarabine, cyclophosphamide, bendamustine, chlorambucil, jew il-metabolita attiva tagħha, il-mustarda tal-aċidu fenilaċetiku.

Jista' jkun hemm indeboliment fl-effikaċja ta' tilqim ħaj attenwat jew inattivat b'ofatumumab. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' dawn is-sustanzi ma' ofatumumab għandu jiġi evitat. Jekk ikun hemm opinjoni li l-għoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, għandhom jitqiesu r-riskji u l-benefiċċji li wieħed ilaqqam pazjenti waqt terapija b'ofatumumab (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Minħabba li ofatumumab jista' jwassal għal deplezzjoni taċ-ċellula B fil-fetu, għandu jintuża kontraċettiv effettiv (metodi li jwasslu għal rata ta' tqala ta' inqas minn 1%) waqt it-trattament b'Arzerra u għal mill-inqas 12-il xahar wara li tittieħed l-aħħar doża ta' Arzerra. Wara dan il-perjodu, għandha ssir evalwazzjoni mit-tabib kuranti tal-pjanifikazzjoni ta' tqala minħabba l-mard li jista' jkun hemm.

Tqala

Ofatumumab jista' jwassal għal deplezzjoni taċ-ċellula B fil-fetu u dan skont sejbiet minn studji fuq annimali u mill-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu (ara sezzjoni 5.1).

M'hemmx studji xierqa u kkontrollati tajjeb waqt it-tqala li jinfurmaw dwar riskju marbut mal-prodott. Ma dehret ebda teratoġeniċità jew tossiċità maternali waqt studju dwar ir-riproduzzjoni fost l-annimali wara li ofatumumab ingħata lil xadini tqal (ara sezzjoni 5.3). Ofatumumab m'għandux jingħata lill-nisa tqal sakemm il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju għall-fetu.

L-għoti ta' tilqimiet ħajjin lil trabi tat-twelid u tfal żgħar esposti għal ofatumumab *in utero* għandu jkun evitat sakemm ma tkunx irkuprata ċ-ċellula B (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Treddigħ

Mhux magħruf jekk Arzerra jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem, madankollu IgG uman jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider. Ma ġiex stabbilit l-użu sikur ta' ofatumumab fil-bnedmin waqt it-treddigħ. It-tneħħija ta' ofatumumab għal ġol-ħalib ma kinitx studjata fl-annimali. Tagħrif ippubblikat jissuġġerixxi li l-konsum ta' ħalib tas-sider minn trabi tat-twelid u trabi akbar ma jwassalx għal assorbiment sostanzjali ta' dawn l-antikorpi tal-omm għal ġoċ-ċirkulazzjoni. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigħ għandu jitwaqqaf waqt kura b'Arzerra u għal 12-il xahar wara l-kura.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fertilità

M'hemmx tagħrif dwar l-effetti ta' ofatumumab fuq il-fertilità umana. Effetti fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa ma ġewx stmati fi studji fl-annimali.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' Arzerra fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

L-ebda effetti ħżiena fuq dawn l-attivitajiet ma għandhom jiġru skont l-farmakoloġija ta' ofatumumab. Wieħed għandu jżomm quddiem għajnejħ l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tal-ADR ta' ofatumumab meta wieħed jikkunsidra l-ħila jekk pazjent jistax jagħmel biċċa xogħol li tkun teħtieġ kapaċitajiet ta' ġudizzju, motorji jew konoxxittivi (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sikurezza ġenerali ta' ofatumumab huwa bbażat fuq dejta minn 1,168 pazjent fi provi kliniċi dwar CLL (ara sezzjoni 5.1). Dan jinkludi 643 pazjent ikkurati b'ofatumumab bħala monoterapija (f'pazjenti b'CLL rikaduta jew refrattarja) u 525 pazjent ikkurati b'ofatumumab f'taħlita ma' kimoterapija (chlorambucil or bendamustine jew fludarabine u cyclophosphamide).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti ttrattati b'ofatumumab bħala monoterapija u b'ofatumumab flimkien ma' kimoterapija, huma elenkati hawn taħt skont il-klassifikazzjoni tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem MedDRA u skont il-frekwenza, billi qed tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma kkategorizzati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

Prodott mediċinali li mġhadux awtorizzat

Klassifikazzjoni tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-apparat tan-nifs (li tinkludi pulmonite), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs	Sepsis (li tinkludi sepsis newtropenika u xokk settiku), infezzjoni bl-erpete virali, infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Infezzjoni u riattivazzjoni tal-epatite B, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenija, anemija	Newtropenija bid-deni, trombożitopenija, lewkopenija	Agranulożitosi, koagulopatija, aplasja taċ-ċelluli l-ħomor, limfopenija	
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva*	Reazzjonijiet anafilattiċi (li jinkludu xokk anafilattiku)*	
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġigħ ta' ras*		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur	
Disturbi fil-qalb		Takikardija*	Bradikardija*	
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa*, pressjoni għolja*		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs*, sogħla*	Bronkospażmu*, skumdità fis-sider*, uġigħ orofaringali*, konġestjoni fl-imnieħer*	Edema pulmonari*, ipoksja*	
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja*, dijarea*			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx*	Urtikarja*, ħakk*, fwawar*		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġigħ fid-dahar*		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Piressija*, għeja*	Sindrome ta' reħi ta' cytokine*, tkexkix ta' bard (li jinkludu roghda)*, iperidrosi*		
Korrimenti, ivvalenar u kumplikazzjonijiet proċedurali		Reazzjoni b'rabta mal-infużjoni*		
*Dawn l-avvenimenti aktarx li jkunu attribwibbli għal ofatumumab meta tfeġġ reazzjoni b'rabta mal-infużjoni u tipikament iseħħu wara li tibda l-infużjoni u fi żmien 24 siegħa wara li tintemm l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).				

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni
Mill-1,168 pazjent li ngħataw ofatumumab waqt provi kliniċi għal CLL, l-iktar ADRs osservati spiss kienu reazzjonijiet relatati ma' infużjonijiet li seħħew f'711-il pazjent (61%) fi kwalunkwe żmien matul il-kura. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni kellhom severità tal-Grad 1 u tal-Grad 2. Sebgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni ta' ≥Grad 3 f'xi ħin matul il-kura. Tnejn fil-mija tar-reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni wasslu għall-waqfien tal-kura. Ma kien hemm ebda reazzjoni fatali b'rabta mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet
Mill-1,168 pazjent li rċivew ofatumumab fi provi kliniċi għal CLL, total ta' 682 pazjent (58%) kellhom infezzjoni. Dawn inkludew infezzjonijiet batterjali, virali u fungali. 268 (23%) mill-1,168 pazjent kellhom infezzjonijiet ≥ Grad 3. 65 (6%) mill-1,168 pazjent kellhom infezzjoni fatali.

Newtropenija
Mill-1,168 pazjent li ngħataw ofatumumab fi provi kliniċi, 420 pazjent (36%) kellhom avveniment avvers assoċjat ma' għadd imnaqqas ta' newtrofil; 129 (11%) kellhom aveniment avvers serju assoċjat ma' għadd imnaqqas ta' newtrofil.

Fi studju pivotali għal CLL mhux ikkurata (OMB110911; ofatumumab flimkien ma' chlorambucil 217-il pazjent, chlorambucil waħdu 227 pazjent), newtropenija mtawla (definita bħala newtropenija tal-Grad 3 jew 4 mhux solvuta bejn 24 u 42 jum wara l-aħħar doża tal-istudju dwar il-kura) ġiet irrapportata f'41 pazjent (9%) (23 pazjent [11%] ikkurati b'ofatumumab u chlorambucil, 18-il pazjent [8%] ikkurati b'chlorambucil biss). Disa' pazjenti [4%] kkurati b'ofatumumab u chlorambucil, u tliet pazjenti kkurati bi chlorambucil waħdu kellhom newtropenija li feġġet tard (definita bħala newtropenija tal-Grad 3 jew 4 li bdiet tal-inqas 42 jum wara l-aħħar kura). Fl-istudju pivitali (OMB110913, ofatumumab flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide 181 pazjent; fludarabine u cyclophosphamide 178 pazjent) f'pazjenti b'CLL li rkadat, newtropenija fit-tul kienet irrappurtata fi 38 (11%) pazjent (18-il pazjent [10%] ittrattati b'ofatumumab flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide imqabbla ma' 20 pazjenti [11%] fil-grupp ta' fludarabine u cyclophosphamide). Tlettax-il (7%) pazjent ittrattati b'ofatumumab flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide, u 5 (3%) pazjenti ittrattati b'fludarabine u cyclophosphamide kellhom newtropenija li ħarġet tard.

Kardjovaskulari
L-effett ta' doži multipli ta' Arzerra fuq l-intervall tal-QTc ġie evalwat f'analiżi raggruppata ta' tliet studji bi prova miftuħa f'pazjenti b'CLL (N=85). Żidiet ta' iktar minn 5 msek ġew osservati fl-intervalli QT/QTc medjani/medji fl-analiżi raggruppata. Ma ġiet osservata ebda bidla kbira fl-intervall medju tal-QTc (jiġifieri >20 millisekonda). Ebda wieħed mill-pazjenti ma kellu żieda ta' QTc ta' >500 msek. Ma ġietx osservata żieda fil-QTc dipendenti fuq il-konċentrazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrappurtat.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ofatumumab huwa antikorp monoklonali uman (IgG1) li jintrabat b'mod speċifiku ma' epitope distint li jiġbor fih kemm il-ħoloq ekstraċellulari żgħar u kbar tal-molekula CD20. Il-molekula CD20 hija fosfoproteina transmembranika espressa fuq il-limfoċiti B mill-istadju pre-B tal-limfoċit sa l-istadju tal-limfoċit B matur u fuq it-tumuri taċ-ċellula B. It-tumuri taċ-ċellula B jinkludu CLL (ġeneralment assoċjata ma' livelli aktar baxxi ta' espressjoni ta' CD20) u limfomi mhux ta' Hodgkin (fejn >90% tat-tumuri għandhom livelli għoljin ta' espressjoni ta' CD20). Il-molekula CD20 ma tixxerridx mill-wiċċ taċ-ċellula u ma tiġix assimilata wara li tintrabat mal-antikorp.

L-irbit ta' ofatumumab mal-epitope l-aktar qrib tal-membrana tal-molekula CD20 jinduċi reklutaġġ u attivazzjoni tar-rotta tal-komplement fis-superfiċje taċ-ċellula, li twassal għal ċitotossiċità li tiddependi mill-komplement u tirriżulta f'diżintegrazzjoni taċ-ċelluli tat-tumur. Ofatumumab intwera li jinduċi diżintegrazzjoni sostanzjali taċ-ċelluli b'livelli għoljin ta' espressjoni tal-molekuli tad-difiża tal-komplement. Ofatumumab intwera wkoll li jinduċi diżintegrazzjoni taċ-ċellula kemm f'ċelluli li jesprimu CD20 b'mod qawwi kif ukoll b'mod baxx u f'ċelluli reżistenti għal rituximab. Flimkien ma' dan, l-irbit ta' ofatumumab jippermetti r-reklutaġġ taċ-ċelluli naturali qattelin li jippermettu l-induzzjoni ta' mewt taċ-ċellula permezz ta' ċitotossiċità li tiddependi mill-antikorp u hija medjata miċ-ċellula.

Effetti farmakodinamiċi

L-għadd taċ-ċellula B periferali naqas wara l-ewwel infużjoni ta' ofatumumab f'pazjenti b'tumuri ematoloġiċi. Fil-pazjenti kollha b'CLL, ofatumumab iqanqal deplezzjoni mgħaġġla u profonda taċ-ċellula B, kemm jekk jingħata bħala aġent waħdu jew ma' xi ħaġa oħra.

Meta ofatumumab ingħata bħala aġent waħdu f'pazjenti b'CLL li ma tweġibx għall-kura, it-tnaqqis medjan fl-għadd taċ-ċelluli B kien 22% wara l-ewwel infużjoni u 92% mat-tmien infużjoni tal-ġimgħa. L-għadd taċ-ċelluli B periferali baqa' baxx matul il-kumplament tat-terapija fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti u baqa' taħt il-linja bażi sa 15-il xahar wara l-aħħar doża f'pazjenti li kellhom rispons.

Meta ofatumumab ingħata flimkien ma' chlorambucil f'pazjenti b'CLL mhux ikkurata minn qabel, it-tnaqqisiet medjani fl-għadd taċ-ċelloli B wara l-ewwel ċiklu u qabel iċ-ċiklu ta' sitt xhur kienu ta' 94% u >99%. 6 xhur wara l-aħħar doża, it-tnaqqisiet medjani fl-għadd taċ-ċelloli B kienu ta' >99%.

Meta ofatumumab ingħata flimkien ma' fludarabine u cylcophosphamide f'pazjenti b'CLL li reġgħet tfaċċat, it-tnaqqis medjan mil-linja bażi kien ta' 60% wara l-ewwel infużjoni u ntlaħqet deplezzjoni sħiħa (100%) wara 4 ċikli.

Immunoġeniċità
Hemm possibbiltà għal immunoġeniċità bi proteini terapewtiċi bħal ma huwa ofatumumab. Kampjuni tas-serum minn iktar minn 1,000 pazjent fil-programm kliniku tas-CLL kollu ġew ittestjati għal antikorpi anti-ofatumumab matul u wara l-perjodi ta' kura li varjaw minn 8 ġimgħat sa sentejn. Formazzjoni ta' antikorpi anti-ofatumumab kienet osservata għal anqas minn 0.5% tal-pazjenti b'CLL wara l-kura b'ofatumumab.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Effikaċja klinika u sigurtà

CLL mhux ikkurata minn qabel
L-istudju OMB110911 (aleatorju, bi prova miftuħa, parallel-arm, multiċentru) evalwa l-effikaċja ta' Arzerra mogħti f'taħlita ma' chlorambucil meta mqabbel ma' chlorambucil waħdu f'447 pazjent b'CLL mhux ikkurata minn qabel meqjusin li mhumiex xierqa għal kura bbażata fuq fludarabine (eż. minħabba età kbira jew il-preżenza ta' komorbiditajiet), b'marda attiva u indikati għall-kura. Il-pazjenti ngħataw Arzerra bħala infużjonijiet ġol-vina kull xahar (ċiklu 1: 300 mg fil-jum 1 u 1000 mg fil-jum 8; ċikli sussegwenti: 1000 mg fil-jum 1 kull 28 jum) mogħti f'taħlita ma' chlorambucil (10 mg/m^2 orali fil-jiem 1-7 kull 28 jum) jew chlorambucil waħdu (10 mg/m^2 orali fil-jiem 1-7 kull 28 jum). Il-pazjenti ngħataw kura għal tal-inqas 3 xhur sa ma nkiseb l-aħjar rispons jew sa massimu ta' 12-il ċiklu. L-età medjana kienet ta' 69 sena (medda: 35 sa 92 sena), 27% tal-pazjenti kellhom ≥75 sena, 63% kienu rġiel u 89% bojod. Il-Punteġġ Medjan tal-Mard Kumulattiv għall-Ġerijatriċi (CIRS-G) kien ta' 9 u 31% tal-pazjenti kellhom CIRS-G >10. L-ikklirjar medjan tal-kreatinina (CrCl), ivvalutat bl-użu ta' formula Cockroft-Gault, kien ta' 70 ml/min u 48% tal-pazjenti kellhom CrCl ta' <70 ml/min. Pazjenti bi status tal-prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 sa 2 kienu rreġistrati fl-istudju u 91% kellhom status tal-prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. Madwar 60% tal-pazjenti ngħataw 3-6 ċikli ta' Arzerra u 32% ingħataw 7-12-il ċiklu. In-numru medjan ta' ċikli mwettqin fil-pazjenti kien ta' 6 (doża totali ta' Arzerra ta' 6300 mg).

Il-punt aħħari primarju kien is-sopravvivenza medjana ħielsa minn progressjoni (PFS) kif ivvalutata minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC) mgħammad li uża l-linji gwida aġġornati (2008) tan-National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) tal-International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL). Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR) inkluż ir-rispons sħiħ (CR) ġiet ivvalutata wkoll minn IRC billi ntużaw il-linji gwida tal-2008 tal-IWCLL.

Arzerra mogħti f'taħlita ma' chlorambucil wera titjib statistikament sinifikanti (71%) fil-PFS medjana meta mqabbel ma' chlorambucil waħdu (HR: 0.57; 95% CI: 0.45, 0.72) (ara t-Tabella 1 u Figura 1). Il-benefiċċju fil-PFS biż-żieda ta' Arzerra ġie osservat fil-pazjenti kollha, inklużi dawk b'karatteristiċi bijoloġiċi ta' riskju baxx (bħal tħassir ta' 17p jew 11q, IGHV mhux mutata, β2M >3500 µg/l, u espressjoni ta' ZAP-70).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 1. Sommarju tal-PFS b'Arzerra mogħti f'taħlita ma' chlorambucil imqabbel ma' chlorambucil f'CLL mhux ikkurata minn qabel

Analiżijiet primarji u tas-sottogrupp ivvalutati mill-IRC tal-PFS, xhur	**Chlorambucil (N=226)**	**Arzerra u chlorambucil (N=221)**
Medjan, il-pazjenti kollha	13.1	22.4
CI ta' 95%	(10.6, 13.8)	(19.0, 25.2)
Proporzjon tal-periklu	0.57 (0.45, 0.72)	
Valur p	p<0.001	
Età ≥75 sena (n=119)	12.2	23.8
Komorbidità 0 jew 1 (n=126)	10.9	23.0
Komorbidità 2 jew iktar (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
Tħassir 17p jew 11q (n=90)	7.9	13.6
IGHV mutata (≤98%) (n=177)	12.2	30.5
IGHV mhux mutata (>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 pożittiva (n=161)	9.7	17.7
ZAP-70 intermedja (n=160)	13.6	25.3
ZAP-70 negattiva (n=100)	13.8	25.6
IGHV mutata u ZAP-70 negattiva (n=60)	10.5	NR
IGHV mutata u ZAP-70 pożittiva (n=35)	7.9	27.2
IGHV mhux mutata u ZAP-70 negattiva (n=27)	16.7	16.2
IGHV mhux mutata u ZAP-70 pożittiva (n=122)	11.2	16.2
Abbrevjazzjonijiet: β2M = beta-2-mikroglobulina, CI = intervall ta' kunfidenza; CIRS-G = Skala ta' Klassifikazzjoni tal-Mard Kumulattiv għall-Ġerjatriċi, CLL = lewkimja limfoċitika kronika, CrCl = ikklirjar tal-kreatinina, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV = Reġjun Varjabbli tal-Katina Tqila tal-Immunoglobulina, IRC = Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti, N = numru, NR = mhux milħuq, PFS= sopravivenza ħielsa minn progressjoni, ZAP-70 = kinasi tal-proteina assoċjata maż-żeta-katina 70.		

Dejta limitata hija disponibbli fil-popolazzjoni eteroġena mhux bajda u f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni tal-ECOG ta' PS=2.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Figura 1. Stimi Kaplan-Meier tal-PFS ivvalutata mill-IRC f'CLL mhux ittrattata minn qabel

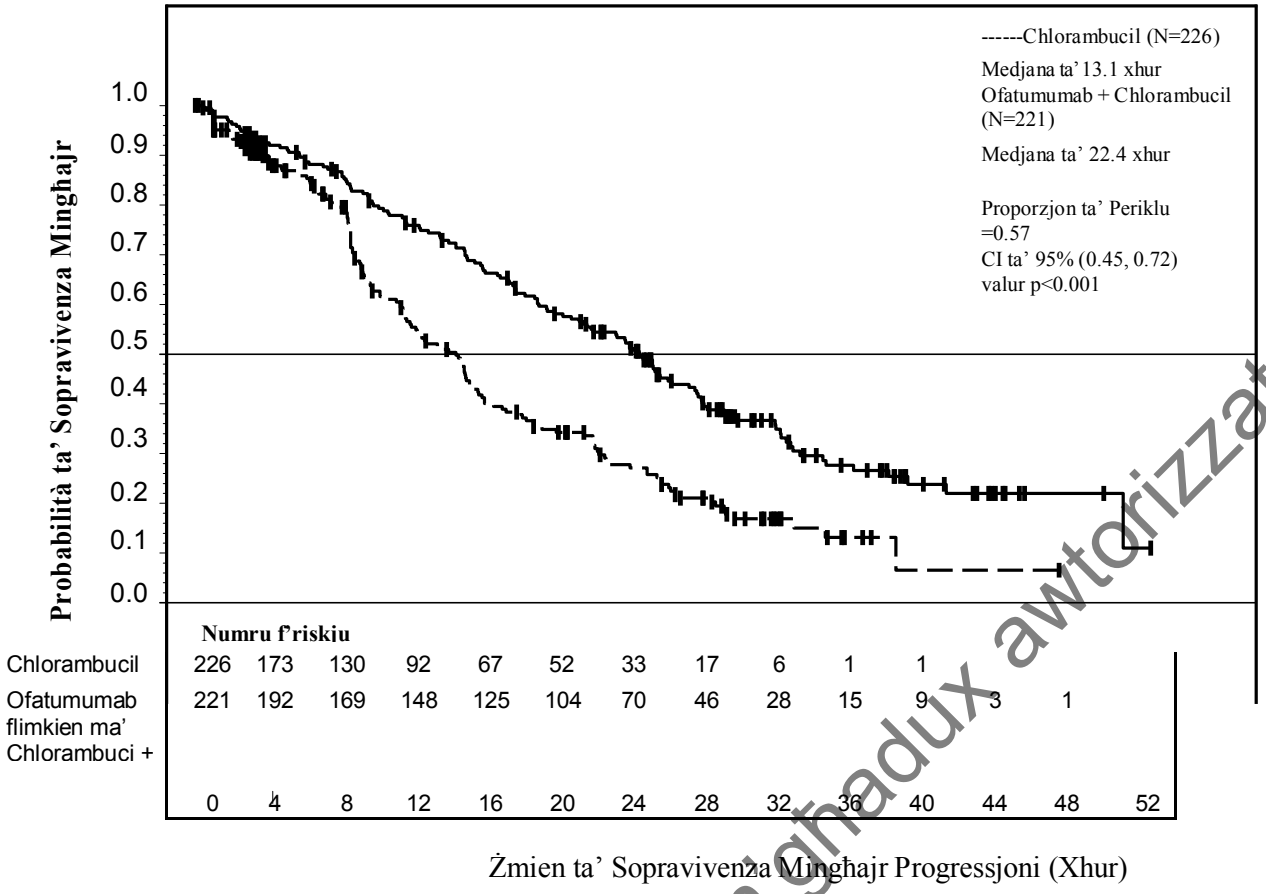


Tabella 2. Sommarju tal-eżiti sekondarji ta' Arzerra mogħti f'taħita ma' chlorambucil imqabbel ma' chlorambucil f'CLL mhux ikkurata minn qabel

IRC-eżitu sekondarju vvalutat	**Chlorambucil (N=226)**	**Arzerra u chlorambucil (N=221)**
ORR (%) CI ta' 95% Valur p	69 (62.1, 74.6) p<0.001	82 (76.7, 87.1)
CR (%) CR b'negattività tal-MRD (% ta' CR)	1 0	12 37
Tul medjan tar-rispons, pazjenti kollha, xhur CI ta' 95% Valur p	13.2 (10.8, 16.4) p<0.001	22.1 (19.1, 24.6)
Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza, CLL = lewkimja limfoċitika kronika, CR = rispons sħiħ, IRC = Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti, MRD = marda residwa minima, N = numru, ORR = rata ta' rispons ġenerali		

L-istudju OMB115991 evalwa l-effikaċja ta' Arzerra mogħti f'taħlita ma' bendamustine f'44 pazjent b'CLL mhux ikkurata minn qabel meqjusin mhux xierqa għal kura bbażata fuq fludarabine. Il-pazjenti rċivew Arzerra bħala infużjoni ġol-vina fix-xahar (ċiklu 1 300 mg fil-jum 1 u 1000 mg fil-jum 8; ċikli sussegwenti: 1000 mg fil-jum 1 kull 28 jum) mogħti f'taħlita ma' bendamustine 90 mg/m^2 ġol-vina fil-jiem 1 u 2 kull 28 jum. Il-pazjenti ngħataw kura għal massimu ta' 6 ċikli. In-numru medjan ta' ċikli mwettqin f'pazjenti kien ta' 6 (doża totali ta' Arzerra ta' 6300 mg).

Il-punt aħħari primarju kienet l-ORR ivvalutata mill-investigatur skont il-linji gwida tal-2008 tal-IWCLL.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li Arzerra mogħti flimkien ma' bendamustine huwa terapija effettiva li tipprovdi ORR ta' 95% (95% CI: 85, 99) u CR ta' 43%. Iktar minn nofs il-pazjenti (56%) b'CR kienu negattivi għall-MRD wara li lestew il-kura tal-istudju.

M'hemm ebda dejta li tqabbel Arzerra f'kombinazzjoni ma' bendamustine jew ma' chlorambucil meta mqabbel ma' reġimen ibbażat fuq rituximab bħal rituximab b'chlorambucil disponibbli. B'hekk, il-benefiċċju ta' tali kombinazzjoni ġdida fuq reġimen ibbażat fuq rituximab mhux magħruf.

CLL li rkadat

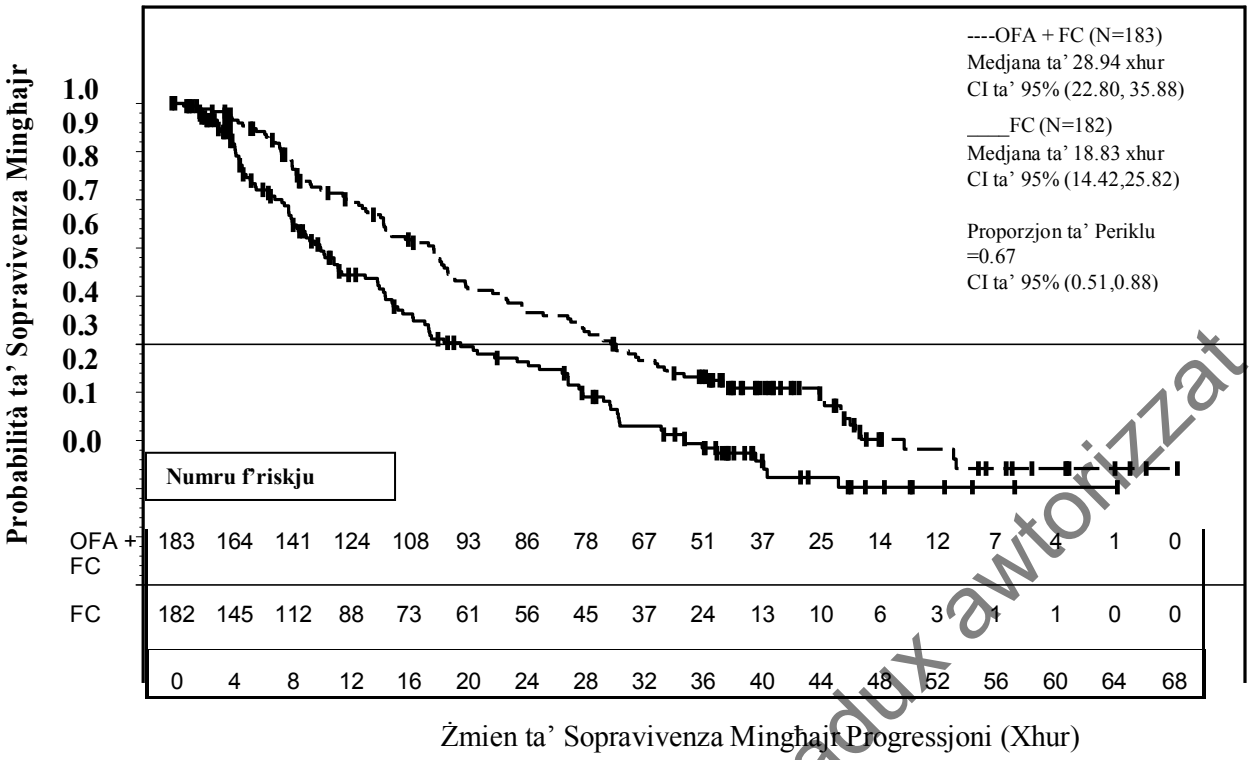
Studju OMB110913 (prova randomised, open-label, bi grupp parallel, b'aktar minn ċentru wieħed) evalwa l-effikaċja ta' ofatumumab f'kombinazzjoni ma' fludarabine u cyclophosphamide meta mqabbel ma' fludarabine u cyclophosphamide fi 365 pazjent b'CLL li rkadat (definit bħala pazjent li rċieva mill-inqas terapija preċedenti waħda għal CLL u qabel laħaq remissjoni/rispons komplut jew parzjali, imma wara perjodu ta' sitt xhur jew aktar wera evidenza ta' progressjoni tal-marda). Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi u l-markaturi pronjostiċi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament u rappreżentattivi tal-popolazzjoni b'CLL li rkadat. L-età medjana tal-pazjenti kienet 61 sena (firxa: 32 sa 90 sena, 7% kellhom 75 sena jew aktar), 60% kienu rġiel u 16%, 55% u 28% tal-pazjenti kellhom stadju Binet A, B u C, rispettivament. Il-maġġoranza tal-pazjenti (81%) irċevew 1-2 linji ta' trattamenti minn qabel (li minnhom madwar 50% irċevew trattament wieħed minn qabel) u 21% tal-pazjenti kienu rċevew rituximab minn qabel. Il-punteġġ CIRS medjan kien 7 (firxa: 4 sa 17), 36% tal-pazjenti kellhom CrCL <70 ml/min, 93% tal-pazjenti kellhom ECOG 0 jew 1. Dejta limitata hija disponibbli fil-popolazzjoni eteroġenera mhux bajda u f'pazjenti bi stat ta' ħila ta' ECOG ta' 2.

Il-pazjenti rċevew ofatumumab bħala infużjonijiet fil-vini (ċiklu 1: 300 mg f'jum 1 u 1000 mg f'jum 8; ċikli sussegwenti: 1000 mg f'jum 1 kull 28 ġurnata). Madwar 90% tal-pazjenti rċevew 3-6 ċikli ta' ofatumumab u 66% temmew 6 ċikli.

Il-punt finali primarju ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), kif evalwata minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*) *blinded* bl-użu tal-linji gwida aggornati (2008) tal-Grupp ta' Ħidma Sponsorjat mill-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-WG - *National Cancer Institute-sponsored Working Group*), kien imtawwal fil-grupp ta' ofatumumab flimkien ma' fludarabine-cyclophosphamide (OFA+FC) meta mqabbel mal-grupp ta' fludarabine-cyclophosphamide (FC) (28.9 xhur kontra 18.8 xhur; HR: 0.67; CI ta' 95%: 0.51-0.88, p=0.0032) li wassal għal titjib ta' 10 xhur f'PFS medjana (ara Figura 2). PFS ibbażata fuq evalwazzjoni lokali (investigatur) kienet konsistenti mal-punt finali primarju u wasslet għal titjib ta' ~11-il xahar f'PFS medjana (OFA+FC 27.2 xhur kontra 16.8 xhur għal FC; HR=0.66 (CI ta' 95%: 0.51, 0.85, p=0.0009).

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Figura 2 Stimi Kaplan-Meier ta' PFS f'CLL li rkadat



Ir-rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) kienet evalwata wkoll minn IRC bl-użu tal-linji-gwida NCI-WG tal-2008. L-ORR kien ogħla għal OFA+FC kontra FC (84% kontra 68%, p=0.0003). Iż-żmien medjan għat-terapija ta' wara kien itwal għall-grupp ta' OFA+FC kontra FC (48.1 xhur kontra 40.1 xhur; HR: 0.73; CI ta' 95%: 0.51-1.05). Żmien medjan sa progressjoni kien itwal għall-grupp ta' OFA+FC kontra FC (42.1 xhur kontra 26.8 xhur; HR: 0.63; CI ta' 95%: 0.45-0.87).

B'segwitu medjan ta' madwar 34 xahar, 67 mewta (37%) fil-grupp ta' OFA+FC u 69 mewta (38%) fil-grupp ta' FC kienu rrapurtati. Ir-riżultati tas-sopravivenza globali wrew HR=0.78 (56.4 xhur kontra 45.8 xhur għall-grupp ta' OFA+FC kontra l-grupp ta' FC; CI ta' 95%: 0.56-1.09; p=0.1410).

CLL Refrattarja

Arzerra ingħata bħala monoterapija lil 223 pazjent b'CLL refrattarja (studju Hx-CD20-406). Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien 64 sena (medda: 41 sa 87 sena), u l-maġġoranza kienu rġiel (73%) u bojod (96%). Il-pazjenti reċevew medjan ta' 5 terapiji qabel, inkluż rituximab (57%). Minn dawn il-223 pazjent, 95 pazjent ma weġbux għal terapija bi fludarabine u alemtuzumab (definita bħala nuqqas ta' suċċess li jinkiseb mill-anqas rispons parzjali b'kura bi fludarabine jew alemtuzumab jew progressjoni tal-marda fi żmien 6 xhur mill-aħħar doża ta' fludarabine jew alemtuzumab). Dejta ċitoġenika tal-linja bażi (FISH) kienet disponibbli għal 209 pazjenti. 36 pazjent kellhom karjotip normali u aberrazzjonijiet tal-kromosomi kienu osservati f'174 pazjent; kien hemm 47 pazjent bi tneħħija ta' 17p, 73 pazjent bi tneħħija ta' 11q, 23 pazjent bi trijostomija 12q, u 31 pazjent bi tneħħija ta' 13q bħala l-unika aberrazzjoni.

L-ORR kienet ta' 49% f'pazjent li ma weġbux għal kura bi fludarabine u alemtuzumab (ara Tabella 3 għal sommarju tad-dejta ta' effikaċja mill-istudju). Pazjenti li qabel kienu diġà ħadu terapija b'rituximab, jew bħala monoterapija jew inkella flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, wieġbu għall-kura b'Arzerra b'rati jixbhu lil dawk li ma ħadux kura b'rituximab qabel.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 3. Sommarju tar-rispons għal Arzerra f'pazjenti b'CLL refrattarja

Mira (primarja) [1]	Pazjenti li ma weġbux għal kura bi fludarabine u alemtuzumab n=95
Rata ta' rispons globali Pazjenti li wieġbu għall-kura, n (%) 95.3% CI (%)	 47 (49) 39, 60
Rata ta' rispons f'pazjenti li ħadu terapija b'rituximab qabel Pazjenti li wieġbu għall-kura, n (%) 95% CI (%)	 25/56 (45) 31, 59
Rata ta' rispons f'pazjenti b'anormalità fil-kromosoma Tneħħija ta' 17p Pazjenti li wieġbu għall-kura, n (%) 95% CI (%) Tneħħija ta'11q Pazjenti li wieġbu għall-kura, n (%) 95% CI (%)	 10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Sopravivenza medjana globali Xhur 95% CI	 13.9 9.9, 18.6
Sopravivenza mingħajr progressjoni Xhur 95% CI	 4.6 3.9, 6.3
Tul ta' żmien medjan tar-rispons Xhur 95% CI	 5.5 3.7, 7.2
Żmien medjan sat-terapija għal CLL li jmiss Xhur 95% CI	 8.5 7.2, 9.9
[1] Ir-rispons globali kien stmat minn Kumitat Indipendenti ta' Rispons bl-użu tal-linji gwida tal-1996 għal CLL tal-NCI-WG.	

Titjib intwera wkoll fil-komponenti tal-kriterji ta' rispons tal-NCIWG. Dawn kienu jinkludu titjib assoċjat mas-sintomi kostituzzjonali, limfadenopatija, tkabbir tal-organi jew ċitopeniji (ara Tabella 4).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 4. Sommarju tat-titjib kliniku li dam minimu ta' xahrejn f'pazjenti refrattarji b'anormalitajiet fil-linja bażi

Mira tal-effikaċja jew parametru ematoloġiku[a]	Pazjenti b'benefiċċju/pazjenti b'anormalità fil-linja bażi (%) Pazjenti li ma weġbux għal kura bi fludarabine u alemtuzumab
Għadd ta' limfoċiti	
Tnaqqis ta' ≥50%	49/71 (69)
Lura għan-normal (≤4x10^9/l)	36/71 (51)
Fejqan sħiħ mis-sintomi kostituzzjonali[b]	21/47 (45)
Limfadenopatija[c]	
Titjib ta' ≥50%	51/88 (58)
Fejqan sħiħ	17/88 (19)
Tkabbir tal-milsa	
Titjib ta'≥50%	27/47 (57)
Fejqan sħiħ	23/47 (49)
Tkabbir tal-fwied	
Titjib ta' ≥50%	14/24 (58)
Fejqan sħiħ	11/24 (46)
Emoglobina <11 g/dl fil-linja bażi għal >11 g/dl wara l-linja bażi	12/49 (24)
Għadd tal-plejtlits ≤100x10^9/l fil-linja bażi għal żieda ta' >50% jew >100x10^9/l wara l-linja bażi	19/50 (38)
Newtrofili <1x10^9/l fil-linja bażi sa >1.5x10^9/l	1/17 (6)

[a] Teskludi visti ta' pazjenti mid-data tal-ewwel infużjoni, kura b'erythropoietin, jew kura b'fatturi ta' tkabbir. Għal pazjenti b'dejta tal-linja bażi nieqsa, l-aħħar eżami/dejta mhux skedata ġiet trasferita għal-linja bażi.

[b] Fejqan sħiħ ta' sintomi kostituzzjonali (deni, għaraq bil-lejl, għeja, telf ta' piż) ddefinit bħala l-preżenza ta' kwalunkwe sintomu fil-linja bażi, segwit minn ebda sintomi preżenti.

[c] Limfadenopatija imkejla permezz tat-total tal-prodotti bl-akbar dijametri (SPD) kif stmat minn eżami fiżiku.

Arzerra ingħata wkoll lill-grupp ta' pazjenti (n=112) b'limfadenopatija voluminuża (definita bħala tal-anqas għoqda waħda tal-limfa >5 ċm) li ma weġbux għal kura bi fludarabine. L-ORR f'dan il-grupp kienet 43% (95.3% CI: 33, 53). Il-medjan ta' sopravivenza ħielsa minn progressjoni kien 5.5 xhur (95% CI: 4.6, 6.4) u l-medjan ta' sopravivenza globali kien ta' 17.4 xhur (95% CI: 15.0, 24.0). Ir-rata ta' rispons f'pazjenti li kienu ħadu terapija b'rituximab qabel kienet 38% (95% CI: 23, 61). Dawn il-pazjenti esperjenzaw ukoll titjib kliniku kumparabbli, f'dawk li huma miri tal-effikaċja u parametri ematoloġiċi deskritti hawn fuq, ma' pazjenti li ma weġbux għal kura kemm bi fludarabine kif ukoll b'alemtuzumab.

Flimkien ma' dan, grupp ta' pazjenti (n=16) li ma kinux tolleranti/kienu ineliġibbli għal kura bi fludarabine u/jew kienu intolleranti għal kura b'alemtuzumab kienu kkurati b'Arzerra. Ir-rata ta' rispons globali f'dan il-grupp kienet 63% (95.3% CI: 35, 85).

Twettaq studju randomizzat, b'żewġ fergħat, b'tikketta mikxufa (OMB114242) f'pazjenti b'CLL refrattorja b'fludarabine voluminuż li ma ħadmux fuqhom tal-anqas żewġ terapiji preċedenti (n=122) li qabbel il-monoterapija b'Arzerra (n=79) mal-għażla tat-tobba (PC) ta' terapija (n=43). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti fil-punt ta' tmiem primarju tal-PFS ivvalutata bl-IRC (5.4 meta mqabbel ma' 3.6 xhur, HR=0.79, p=0:27). Il-PFS fil-grupp ta' monoterapija b'Arzerra kienet paragunabbli mar-riżultati osservati bil-monoterapija b'Arzerra fl-istudju Hx-CD20-406. Il-profil ta' avvenimenti avversi fil-fergħa ta' studju b'Arzerra OMB114242 kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' Arzerra mill-istudju CD20-406 u studji CLL oħrajn.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Studju b'medda ta' doži (Hx-CD20-402) sar fi 33 pazjent b'CLL li reġgħet feġġet mill-ġdid jew ma weġbitx għall-kura. L-età medjana tal-pazjenti kienet 61 sena (medda: minn 27 sa 82 sena), il-maġġoranza kienu rġiel (58%), u kollha kienu bojod. Kura b'Arzerra (meta tingħata bħala 4 infużjonijiet darba fil-ġimgħa), wasslet għal rata ta' rispons oġġettiv ta' 50% fil-grupp bl-ogħla doża (l-ewwel doża: 500 mg; it-tieni doża, it-tielet doża u r-raba' doża: 2,000 mg) u kienet tinkludi 12-il rkupru parzjali u rkupru wieħed nodulari parzjali. Għall-grupp bl-ogħla dożi, iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 15.6 ġimgħat (95% CI: 15, 22.6) fil-popolazzjoni kollha tal-analiżi, u 23 ġimgħa (CI: 20,31) f'dawk il-pazjenti li wieġbu għall-kura. It-tul ta' żmien kemm dam ir-rispons kien ta' 16-il ġimgħa (CI: 13, 19) u ż-żmien għal kura ta' CLL li kien imiss kien ta' 52.4 ġimgħa (CI: 36.9 – ma jistax jiġi stmat).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Arzerra f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-lewkimja limfoċitika kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Kollox ma' kollox, il-farmakokinetiċi ta' ofatumumab kienu konsistenti fl-indikazzjonijiet kollha, kemm jekk mogħti bħala aġent waħdu jew flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide jew chlorambucil. Ofatumumab kellu farmakokinetiċi mhux lineari minħabba tneħħija mnaqqsa li kellu tul iż-żmien.

Assorbiment

Arzerra jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini; għalhekk, l-assorbiment ma jgħoddx f'dan il-każ.

Distribuzzjoni

Ofatumumab għandu volum żgħir ta' distribuzzjoni, b'valuri medji ta' Vss fuq medda bejn 1.7 u 8.1 l tul studji, livelli ta' doża u numru tal-infużjoni.

Bijotransformazzjoni

Ofatumumab huwa proteina li ir-rotta metabolika mistennija tagħha hija degradazzjoni f'peptidi żgħar u amino acids individwali permezz ta' enzimi proteolitiċi preżenti kullimkien. Ma sarux studji klassiċi ta' bijotrasformazzjoni.

Eliminazzjoni

Ofatumumab jitneħħa b'żewġ modi: rotta indipendenti mill-mira bħall-molekuli l-oħra ta' IgG u rotta medjata mill-mira li għandha x'taqsam mal-irbit maċ-ċelluli B. Kien hemm tnaqqis malajr u li nżamm fiċ-ċelluli $CD20^+$ B wara l-ewwel infużjoni ta' ofatumumab, li ħalliet numru mnaqqas ta' ċelluli $CD20^+$ disponibbli għall-antikorp biex jintrabat magħhom f'infużjonijiet sussegwenti. B'riżultat ta' dan, il-valuri tat-tneħħija ta' ofatumumab kienu aktar baxxi u l-valuri tat-$t_{½}$ kienu ogħla b'mod sinifikanti wara infużjonijiet sussegwenti milli wara l-infużjoni tal-bidu; waqt infużjonijiet ripetuti ta' darba fil-ġimgħa, il-valuri tal-AUC u s-C_{max} għal ofatumumab żdiedu aktar mill-akkumulazzjoni mistennija bbażata fuq dejta mill-ewwel infużjoni.

F'Tabella 5 hemm sommarju tal-parametri farmakokinetiċi ewlenin ta' ofatumumab bħala aġent waħdu jew flimkien ma' prodotti oħrajn.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 5 Il-parametri farmakokinetiċi ta' ofatumumab (medja ġeometrika)

Popolazzjoni (trattament)	Reġim ta' dożaġġ	Ċiklu[1]	C_{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	$t_{½}$ (jiem)
CLL refrattarja (ofatumumab)	L-1el infużjoni (300 mg) 2000 mg: 8 infużjonijiet kull 8 ġimgħat segwiti b'4 infużjonijiet kull xahar	Ċiklu 1 It-12-il doża	61.4 827	 166000	 12.1	 11.5
Pazjenti li ma kinux ittrattati minn qabel (ofatumumab + chlorambucil)	L-1el infużjoni (300 mg) Infużjonijiet ta' 1000 mg kull xahar	Ċiklu 1 Ċiklu 4	51.8 285	2620 65100	 15.4	 18.5
CLL li tirkadi (ofatumumab + FC)	L-1el infużjoni (300 mg) 1000 mg fit-8 jum ta' ċiklu 1 segwiti b'infużjonijiet kull xahar ta' 1000 mg	Ċiklu 1 Ċiklu 4	61.4 313	3560 89100	 11.2	 19.9

([1]) Ċiklu li għalih il-parametri farmakokinetiċi jinsabu ppreżentati f'din it-tabella.
C_{max}: konċentrazzjoni massima ta' ofatumumab fi tmiem l-infużjoni, AUC: l-espożizzjoni għal ofatumumab wara perjodu ta' dożaġġ, CL: it-tneħħija ta' ofatumumab wara dożi multipli, $T_{½}$: half-life terminali
Numri mdawra għall-eqreb tliet ċifri sinifikanti

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥65 sena)
L-età ma nsabitx li kienet fattur sinifikanti għall-farmakokinetika ta' ofatumumab f'analiżi cross-study ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni li l-età tagħhom kienet tvarja fuq medda bejn 21 u 87 sena.

Popolazzjoni pedjatrika
L-ebda tagħrif farmakokinetiku ma huwa disponibbli f'pazjenti pedjatriċi.

Sess
Is-sess ma kellux effett kbir (12%) fuq il-volum ċentrali ta' distribuzzjoni ta' ofatumumab f'analiżi tal-popolazzjoni cross-study, b'valuri ogħla għal- C_{max} u għall-AUC li ġew osservati f'pazjenti nisa (48% tal-pazjenti f'din l-analiżi kienu rġiel u 52% kienu nisa); dawn l-effetti mhumiex ikkunsidrati rilevanti b'mod kliniku, u l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa rrakkomandat.

Indeboliment tal-kliewi
It-tneħħija tal-krejatinina kkalkulata fil-linja bażi ma nstabitx li kienet fattur sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' ofatumumab f'analiżi cross-study ta' popolazzjoni f'pazjenti b'valuri kkalkulati għat-tneħħija tal-krejatinina fuq medda bejn 26 u 287 ml/min. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa rrakkomandat għal indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina >30 ml/min). Hemm dejta farmakokinetika limitata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina <30 ml/min).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Indeboliment tal-fwied
Ma saru ebda studji formali biex jiġi eżaminat l-effett ta' indeboliment tal-fwied. Molekuli ta' IgG1 bħal ofatumumab huma kkatabolizzati minn enzimi proteolitiċi li jinstabu kullimkien, li mhumiex ristretti għat-tessut tal-fwied; għalhekk, tibdil fil-funzjoni tal-fwied mhuwiex mistenni li jkollu xi effet fuq l-eliminazzjoni ta' ofatumumab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Għoti min ġol-vini u taħt il-ġilda lix-xadini wassal għat-tnaqqis mistenni fl-għadd taċ-ċelluli B periferali u tat-tessut tal-limfa mingħajr l-ebda sejbiet tossikoloġiċi assoċjati magħhom. Kif antiċipat, tnaqqis fir-rispons immuni umorali tal-IgG għal haemocyanin tal-imħara keyhole kien innutat, iżda ma kien hemm l-ebda effetti fuq ir-risponsi ta' sensittivita eċċessiva tat-tip li jdumu biex jidhru. F'xi ftit mill-annimali, żieda fil-qerda ta' ċelluli ħomor seħħet, x'aktarx minħabba antikorpi kontra l-mediċina li jiksu ċ-ċelluli ħomor fix-xadini. Żieda li taqbel ma' dan fl-għadd tar-retikuloċiti li dehret fix-xadini kienet tindika rispons riġenerattiv fil-mudullun tal-għadam.

Għoti minn ġol-vini ta' ofatumumab lill-xadini cynomolgus tqal f'doża ta' 100 mg/kg darba fil-ġimgħa mill-20 sal-50 jum tat-tqala ma tat l-ebda tossiċità fl-omm jew fil-fetu jew teratoġeniċità. Fi tmiem l-organoġenesi (jum 48 tal-ġestazzjoni), l-espożizzjoni għal ofatumumab (AUC_{inf}) tikkorrispondi għal 0.46 sa 3.6 drabi l-espożizzjoni fil-bniedem wara t-tmien infużjoni tal-ogħla doża rrakkomandata għall-bniedem (MRHD) ta' 2000 mg. Fil-100 jum tat-tqala, tnaqqis fiċ-ċelluli B li għandu x'jaqsam mal-attività farmakoloġika ta' ofatumumab kien osservat fid-demm tal-kurdun tal-fetu u fit-tessuti tal-milsa tal-fetu. Il-piż tal-milsa naqas b'madwar 15% fost il-grupp mogħti doża baxxa u b'madwar 30% fost il-grupp mogħti doża għolja, imqabbel mal-valuri ta' kontroll. Ma sarux studji dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid. Irkupru wara t-twelid għalhekk ma ntweriex.

Minħabba li ofatumumab huwa antikorp monoklonali, studji dwar tossiċita fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer ma sarux b'ofatumumab.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Arginine
Sodium acetate (E262)
Sodium chloride
Polysorbate 80 (E433)
Edetate disodium (E386)
Hydrochloric acid (E507) (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett
Tlett snin.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Soluzzjoni b'infużjoni ddilwita

Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal perijodu ta' 48 siegħa f'kundizzjonijiet ambjentali (anqas minn 25 °C).

Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2-8 ºC, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I b'tapp tal-gomma bromobutyl u fuqu siġill tal-aluminju, li fih 5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Arzerra huwa disponibbli f'pakketti ta' 3 kunjetti.

Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip I b'tapp tal-gomma bromobutyl u fuqu siġill tal-aluminju, li fih 50 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Arzerra huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Dilwizzjoni

Konċentrat ta' Arzerra għal soluzzjoni għall-infużjoni ma fihx preservattiv; għalhekk id-dilwizzjoni għandha ssir f'kundizzjonijiet asettiċi. Is-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni għandha tintuża fi żmien 24 siegħa minn meta tiġi ppreparata. Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata li jibqa' wara dan iż-żmien għandha tintrema.

Qabel ma tiddilwi Arzerra
Iċċekkja l-konċentrat għal frak u tibdil fil-kulur qabel id-dilwizzjoni. Ofatumumab għandu jkun soluzzjoni mingħajr kulur sa jkanġi ftit fl-isfar ċar. Tużax il-konċentrat ta' Arzerra jekk ikun hemm tibdil fil-kulur.

Tħawwadx il-kunjett ta' ofatumumab biex tagħmel din l-ispezzjoni.
Kif tiddilwi s-soluzzjoni għall-infuzjoni
Il-konċentrat Arzerra għandu jiġi ddilwit f'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni qabel ma jingħata, billi tintuża t-teknika asettika.

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Doża ta' 300 mg: Uża 3 kunjetti (total ta' 15 ml, 5 ml f'kull kunjett)
- Iġbed u armi 15-il ml minn borża ta' 1000 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni;

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- Iġbed 5 ml ta’ ofatumumab minn kull wieħed mit-3 kunjetti u injetta fil-borża ta’ 1000 ml;
- Tħawdux; ħallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta’ taħt fuq bil-mod.

Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Doża ta’ 1000 mg: Uża kunjett 1 (total ta’ 50 ml, 50 ml f’kull kunjett)
- Iġbed u armi 50 ml minn borża ta’ 1000 ml ta’ soluzzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni;
- Iġbed 50 ml ta’ ofatumumab mill-kunjett u injetta fil-borża ta’ 1000 ml;
- Tħawdux; ħallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta’ taħt fuq bil-mod.

Doża ta’ 2000 mg: Uża 2 kunjetti (total ta’ 100 ml, 5 0ml f’kull kunjett)
- Iġbed u armi 100 ml minn borża ta’ 1000 ml ta’ soluzzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni;
- Iġbed 50 ml ta’ ofatumumab minn kull wieħed miż-2 kunjetti u injetta fil-borża ta’ 1000 ml;
- Tħawdux; ħallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta’ taħt fuq bil-mod.

Kif tagħti s-soluzzjoni ddilwita
Arzerra m’għandux jingħata direttament ġol-vina jew bħala doża f’daqqa. Agħti permezz ta’ pompa għall-infużjoni għal ġol-vini.

L-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa wara li tiġi ppreparata. Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema wara dan il-ħin.

Arzerra m’għandux jitħallat ma’, jew jingħata bħala infużjoni flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra jew soluzzjonijiet għal ġol-vini. Laħlaħ il-pajp qabel u wara l-għoti ta’ ofatumumab b’soluzzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni biex tevita dan.

CLL mhux ikkurata qabel u CLL li rkadat

Għall-ewwel infużjoni, agħti fuq 4.5 sigħat (ara sezzjoni 4.2*)*, minn linja periferali jew minn katiter fuq ġewwa, skont l-iskeda ta’ hawn taħt:

Jekk l-ewwel infużjoni tlestiet mingħajr reazzjoni avversa severa, il-bqija tal-infużjonijiet ta' 1000mg għandhom jingħataw fuq 4 sigħat (ara sezzjoni 4.2*)*, minn linja periferali jew minn katiter fuq ġewwa, skont l-iskeda ta’ hawn taħt. Jekk jiġu osservati xi reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni, l-infużjoni għandhom jitwaqqfu u jerġgħu jinbdew mill-ġdid meta l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2 għal aktar informazzjoni).

Skeda tal-infużjoni

Ħin wara li tinbeda l-infużjoni (minuti)	Infużoni 1	Infużjonijiet ta’ wara*
	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)
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
*Jekk l-infużjoni ta’ qabel intemmet mingħajr ADRs gravi b’rabta mal-infużjoni. Jekk tosserva kwalunkwe ADR b’rabta mal-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u terġa’ tinbeda meta l-qagħda tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).		

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

CLL rifrattarja

Għall-ewwel u t-tieni infużjoni, agħti fuq perijodu ta' 6.5 sigħat (ara sezzjoni 4.2), minn ġo pajp Jekk it-tieni infużjoni tlestiet mingħajr reazzjoni avversa qawwija, l-infużjonijiet li jkun għad fadal (3-12) għandhom jingħataw fuq perijodu ta' 4 sigħat (ara sezzjoni 4.2), minn ġo pajp periferali jew minn kateter li diġà qiegħed ġol-vina, skont l-iskeda t'hawn taħt. Jekk jiġu osservati xi reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni, l-infużjoni għandhom jitwaqqfu u jerġgħu jinbdew mill-ġdid meta l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2 għal aktar informazzjoni).

Skeda tal-infużjoni

Ħin wara li tinbeda l-infużjoni (minuti)	Infużjonijiet 1 u 2	Infużjonijiet 3* sa 12
	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Jekk it-tieni infużjoni tkun lesta mingħajr ADRs gravi b'rabta mal-infużjoni. Jekk tosserva kwalunkwe ADR b'rabta mal-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u terġa' tinbeda meta l-qagħda tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2).		

Jekk xi reazzjonijiet avversi jiġu osservati, ir-rati tal-infużjoni għandhom jitnaqqsu (ara sezzjoni 4.2).

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/10/625/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 April 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 17 Frar 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prodott mediċinali li m ġiex awtorizzat

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Ir-Renju Unit

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Ir-Renju Unit

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ir-Renju Unit

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ofatumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 ml fih 20 mg ofatumumab.
Kull kunjett fih 100 mg ofatumumab f'5 ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: arginine, sodium acetate (E262), sodium chloride, polysorbate 80 (E433), edetate disodium (E386), hydrochloric acid (E507), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

100 mg/5 ml

3 kunjetti, 2 settijiet ta' estensjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/10/625/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Arzerra 100 mg konċentrat sterili
ofatumumab
IV

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/5 ml

6. OĦRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ofatumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 ml fih 20 mg ofatumumab.
Kull kunjett fih 1000 mg ofatumumab f'50 ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: arginine, sodium acetate (E262), sodium chloride, polysorbate 80 (E433), edetate disodium (E386), hydrochloric acid (E507), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

1000 mg/50 ml

kunjett 1, 2 settijiet ta' estensjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/10/625/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Arzerra 1000 mg konċentrat sterili
ofatumumab
IV

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1000 mg/50 ml

6. OĦRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Arzerra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Arzerra 1000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ofatumumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Arzerra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Arzerra
3. Kif jingħata Arzerra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Arzerra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Arzerra u għalxiex jintuża

Arzerra fih ofatumumab, li jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejħa antikorpi monoklonali.

Arzerra jintuża biex jikkura lewkimja limfoċitika kronika (CLL). CLL hija kanċer fid-demm li jaffettwa tip ta' ċelluli bojod imsejħa limfoċiti. Il-limfoċiti jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil wisq, għalhekk ikun hemm wisq minnhom jiċċirkulaw fid-demm tiegħek. Il-marda tista' taffettwa wkoll organi oħra fil-ġisem tiegħek. L-antikorp f'Arzerra jgħaraf sustanza fuq il-wiċċ tal-limfoċiti u jġiegħelhom imutu.

2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Arzerra

M'għandekx tingħata Arzerra:
- jekk inti allerġiku (tbati minn sensittività eċċessiva) għal ofatumumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk inti taħseb li dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Arzerra:
- jekk inti kellek **problemi tal-qalb,**
- jekk inti għandek **mard tal-pulmuni,**

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk inti taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik. Inti tista' jkollok bżonn aktar visti mis-soltu waqt li tkun qed tiġi kkurat b'Arzerra.

It-tabib tiegħek jista' jittestja l-ammont ta' elettroliti, bħall-manjeżju u l-potassju, fid-demm tiegħek qabel u matul il-kura tiegħek b'Arzerra. It-tabib tiegħek jista' jagħtik kura jekk joħorġ li hemm xi żbilanċ tal-elettroliti.

Tilqim u Arzerra
Jekk inti qed tieħu xi tilqim għid lit-tabib tiegħek, jew lill-persuna li qed tagħtik it-tilqim, li inti qed tiġi kkurat/a b'Arzerra. Ir-rispons tiegħek għall-vaċċin jista' jiddgħajjef u inti tista' ma tkunx protett kompletament.

Prodott mediċinali li mhux awtorizzat

Epatite B
Inti għandek tiġi ttestjat għall-epatite B (marda tal-fwied) qabel ma tibda l-kura b'Arzerra. Jekk kellek epatite B, Arzerra jista' jikkawża reattivazzjoni tagħha mill-ġdid. Biex tipprevjeni dan, it-tabib tiegħek jista' jikkurak b'mediċina antivirali.

Jekk kellek epatite B, **informa lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Arzerra.**

Reazzjonijiet għall-infużjoni
Mediċini ta' dan it-tip (*antikorpi monoklonali*) jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet għall-infużjoni meta huma jiġu injettati ġol-ġisem. Inti se tingħata mediċini bħal antistamini, sterojdi jew mediċini li jtaffu l-uġigħ biex jgħinu biex inaqqsu kwalunkwe reazzjoni. Ara wkoll sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji li jista' jkollu'.

Jekk inti taħseb li diġà kellek reazzjoni bħal din qabel, **għid lit-tabib tiegħek qabel ma inti tingħata Arzerra**.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)
Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML), kundizzjoni tal-moħħ serja u ta' periklu għall-ħajja, kienet irrappurtata b'mediċini bħal Arzerra. **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk inti jkollok telf tal-memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà bil-mixi jew telf tal-vista. Jekk inti kellek dawn is-sintomi qabel il-kura b'Arzerra, **għid lit-tabib tiegħek minnufih** dwar xi tibdiliet f'dawn is-sintomi.

<u>Sadd tal-imsaren</u>
Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tħossok misdud, tara żaqqek minfuħa jew ikollok uġigħ fl-addome. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' msaren imblukkati, b'mod speċjali matul l-ewwel stadji tat-trattament tiegħek.

Tfal u adolexxenti
Mhux magħruf jekk Arzerra jaħdimx fuq it-tfal u l-adoloxxenti. Għalhekk Arzerra mhuwiex rrakkomandat biex jintuża fi tfal u adoloxxenti.

Mediċini oħra u Arzerra
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar, jew tista' tuża xi mediċini oħra. Dawn jinkludu mediċini magħmula mill-ħxejjex u mediċini oħra li jingħataw mingħajr riċetta.

Tqala u treddigħ u fertilità
Arzerra mhux soltu li jkun irrakkomandat biex jintuża waqt it-tqala.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-tabib tiegħek se jiżen il-benefiċċju li hemm għalik kontra r-riskju għat-tarbija tiegħek jekk tieħu Arzerra waqt li inti tkun tqila.
- Uża metodu ta' kontraċezzjoni ta' min jafdaħ biex tevita li tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu kura b'Arzerra, u għal mill-inqas 12-il xahar wara li tieħu l-aħħar doża ta' Arzerra. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara dan il-perjodu.
- Jekk inti xorta waħda tinqabad tqila waqt kura b'Arzerra, għid lit-tabib tiegħek.

Mhuwiex magħruf jekk is-sustanzi f'Arzerra jgħaddux ġol-ħalib tas-sider uman. It-treddigħ mhuwiex irrakkomandat waqt kura b'Arzerra, u għal 12-il xahar wara l-aħħar doża.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Arzerra mhuwiex mistenni li jaffettwa l-ħila biex inti ssuq u tħaddem magni.

Arzerra fih sodium
Arzerra fih 34.8 mg ta' sodium f'kull doża ta' 300 mg, 116 mg sodium f'kull doża ta' 1000 mg u 232 mg ta' sodium f'kull doża ta' 2000 mg. Inti jkollok bżonn tikkunsidra dan jekk inti qiegħed fuq dieta b'kontroll fl-ammont ta' sodium.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

3. Kif jingħata Arzerra

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-użu ta' Arzerra, staqsi lit-tabib jew lill-infermier li qiegħed jagħtik l-infużjoni.

Id-doża tas-soltu
Id-doża ta' Arzerra li soltu tingħata għall-ewwel infużjoni hija ta' 300 mg. Din id-doża se tiżdied, is-soltu sa 1000 mg jew 2000 mg, għall-kumplament tal-infużjonijiet.

Kif tingħata
Arzerra jingħata ġo vina bħala infużjoni (dripp) fuq diversi sigħat.

Jekk qabel ma ngħatajtx kura għal CLL ser tingħata massimu ta' 13-il infużjoni. Ser tingħata infużjoni inizjali segwita mit-tieni infużjoni 7 ijiem wara. Imbagħad, l-infużjonijiet li jifdal ser jingħataw darba fix-xahar għal massimu ta' 11-il xahar.

Jekk ġejt ittrattat minn qabel għal CLL iżda l-marda ħarġet mill-ġdid se jkollok massimu ta' 7 infużjonijiet. Inti se tingħata infużjoni inizjali segwita mit-tieni infużjoni 7 ijiem wara. L-infużjonijiet li jifdal imbagħad se jingħataw darba fix-xahar sa 6 xhur.

Jekk qabel ingħatajt kura għal CLL inti normalment tieħu kors ta' 12-il infużjoni. Inti se tingħata infużjoni darba fil-ġimgħa għal tmien ġimgħat. Dan ikun segwit minn intervall ta' bejn erba' u ħames ġimgħat. Il-kumplament tal-infużjonijiet imbagħad jingħataw darba fix-xahar għal erba' xhur.

Mediċini mogħtija qabel kull infużjoni
Qabel kull infużjoni b'Arzerra, inti se tingħata **kura b'mediċini minn qabel** – mediċini li jgħinu biex jonqsu xi reazzjonijiet għall-infużjoni. Dawn jistgħu jinkludu antistamini, sterojdi u mediċini li jtaffu l-uġigħ. Inti se tiġi eżaminat mill-qrib u jekk inti jkollok xi reazzjonijiet dawn jiġu kkurati.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni
Mediċini ta' dan it-tip (antikorpi monoklonali) jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni, li xi kultant ikunu qawwija, u jistgħu jikkawżaw mewt. Dawn huma aktar possibbli waqt l-ewwel kura.

Sintomi komuni ħafna ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- tħossok imdardar (*nawsja*)
- temperatura għolja
- raxx fil-ġilda
- qtugħ ta' nifs, sogħla
- dijarrea
- nuqqas ta' enerġija

Sintomi komuni ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10):
- reazzjonijiet allerġiċi, xi kultant qawwija fejn is-sintomi jinkludu raxx bil-ħakk u mtella' (ħorriqija), nefħa fil-wiċċ jew fil-ħalq (anġjoedema) li twassal għal diffikultà biex tieħu n-nifs u kollass
- diffikultà fit-teħid tan-nifs, qtugħ ta' nifs, għafis fis-sider, sogħla
- pressjoni baxxa (tista' tikkawża sturdament meta tqum bil-wieqfa)
- fwawar
- għaraq eċċessiv

- tregħid jew tkexkix ta' bard
- qalb tħabbat tgħaġġel
- uġigħ ta' ras
- uġigħ fid-dahar
- pressjoni għolja
- uġigħ jew irritazzjoni fil-griżmejn
- imnieħer misdud.

Sintomi mhux komuni ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):
- reazzjoni anafilattika li tinkludi xokk anafilattiku, fejn is-sintomi jinkludu qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs, tisfir jew sogħla, sturdament, mejt, mhux dejjem tħossok konxju ta' x'qed jiġri madwarek bl-istess livell, pressjoni baxxa, b'ħakk ħafif ġeneralizzat jew le, ħmura fil-ġilda, nefħa fil-wiċċ u/jew griżmejn, xofftejn, ilsien jew ġilda jikħalu
- fluwidu fil-pulmuni (edema pulmonari) li jikkawża qtugħ ta' nifs
- taħbit tal-qalb bil-mod
- xofftejn u estremitajiet jikħalu (jistgħu jkunu sintomi ta' ipoksja)

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji oħra possibbli

Effetti sekondarji komuni ħafna
Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10:
- infezzjonijiet frekwenti, deni, dehxiet ta' bard, griżmejn misluħa jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet
- deni, sogħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, tisfir, jistgħu jkunu stintomi ta' infezzjonijiet fil-pulmuni jew fl-apparat tan-nifs li jinkludi pulmonite
- griżmejn misluħa, tħoss pressjoni jew uġigħ f'ħaddejk u fuq xbinek, infezzjonijiet tal-widna, tal-imnieħer jew tal-griżmejn.

Effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jidhru mit-testijiet tad-demm tiegħek:
- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).

Effetti sekondarji komuni
Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10:
- deni jew, inkella, temperatura tal-ġisem baxxa ħafna, uġigħ f'sidrek, qtugħ ta' nifs jew tieħu n-nifs f'daqqa, tregħid, dehxiet ta' bard, konfużjoni, mejt, nuqqas ta' awrina u polz mgħaġġel, (jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni fid-demm)
- diffikultà u wġigħ meta tgħaddi l-awrina, tħoss b'mod esaġerat il-bżonn li tgħaddi l-awrina, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina
- ħruq ta' Sant'Antnin, ponta/ponot qrib ix-xoffa bil-kesħa jew wara d-deni (jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni bl-erpete virali li tista' tkun gravi).

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru mit-testijiet tad-demm tiegħek:
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm (ċelluli li jgħinu biex jagħqad id-demm).

Effetti sekondarji mhux komuni
Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** persuna waħda minn kull 100:
- sadd tal-musrana, li jista' jinħass bħala uġigħ fl-istonku.
  - Jekk ikollok uġigħ persistenti fl-istonku, **ara lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.**
- ġilda u għajnejn sofor, dardir, nuqqas ta' aptit, awrina skura (jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni jew riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B)
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, u diffikultà biex timxi jew telf tal-vista (jistgħu jkunu sintomi ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva)

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- żieda fil-potassium, fil-phosphate u fil-u**ric acid fid-demm li jistgħu jikkawżaw problemi** fil-kliewi (sindrome ta' diżintegrazzjoni tat-tumur)
  Is-sintomi ta' din il-kundizzjoni jinkludu:
  - tipproduċi anqas awrina mis-soltu
  - spażmi fil-muskoli.
  - ➔ Jekk tinnota dawn is-sintomi, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr**.

Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jidhru mit-testijiet tad-demm tiegħek:
- problemi bit-tagħqid tad-demm
- il-mudullun tal-għadam ma jirnexxilux jipproduċi biżżejjed ċelluli ħomor jew bojod

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Arzerra

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Aħżen l-infużjoni ddilwita f'temperatura bejn 2 °C u 8 °C u uża fi żmien 24 siegħa. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema 24 siegħa wara l-preparazzjoni.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Arzerra
- Is-sustanza attiva hi ofatumumab. Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 20 mg ta' ofatumumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma arginine, sodium acetate (E262), sodium chloride, polysorbate 80 (E433), edetate disodium (E386), hydrochloric acid (E507) (għal aġġustament tal-pH), ilma għall-injezzjonijiet (ara "Arzerra fih sodium" taħt sezzjoni 2).

Kif jidher Arzerra u l-kontenut tal-pakkett
Arzerra huwa konċentrat mingħajr kulur sa jkanġi ftit fl-isfar ċar għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Arzerra 100 mg huwa disponibbli f'pakkett li fih 3 kunjetti u żewġ settijiet ta' estensjoni. Kull kunjett tal-ħġieġ huwa magħluq b'tapp tal-gomma u miksi b'siġill tal-aluminju, u fih 5 ml ta' konċentrat (100 mg ta' ofatumumab)

Arzerra 1000 mg huwa disponibbli f'pakkett li fih kunjett 1 u żewġ settijiet ta' estensjoni. Kull kunjett tal-ħġieġ huwa magħluq b'tapp tal-gomma u miksi b'siġill tal-aluminju, u fih 50 ml ta' konċentrat (1000 mg of ofatumumab)

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Manifattur
Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Ir-Renju Unit
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ir-Renju Unit
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

1) Qabel ma tiddilwi Arzerra

Iċċekkja l-konċentrat ta' Arzerra għal frak u tibdil fil-kulur qabel id-dilwizzjoni. Ofatumumab għandu jkun soluzzjoni mingħajr kulur sa jkanġi ftit fl-isfar ċar. Tużax il-konċentrat ta' Arzerra jekk ikun hemm tibdil fil-kulur.

Tħawwadx il-kunjett ta' ofatumumab biex tagħmel din l-ispezzjoni.

2) Kif tiddilwi s-soluzzjoni għall-infuzjoni

Il-konċentrat Arzerra għandu jiġi ddilwit f'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni qabel ma jingħata, billi tintuża t-teknika asettika.

Doża ta' 300 mg - Uża tliet kunjetti ta' 100 mg/5 ml (total ta' 15 ml, 5 ml kull kunjett):
- Iġbed u armi 15-il ml minn borża ta' 1000 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni;
- Iġbed 5 ml ta' ofatumumab minn kull wieħed mit-tliet kunjetti ta' 100 mg u injetta fil-borża ta' 1000 ml;
- Tħawdux; ħallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.

Doża ta' 1000 mg– Uża kunjett ta' 1000 mg/50 ml (total ta' 50 ml, 50 ml kull kunjett):
- Iġbed u armi 50 ml minn borża ta' 1000 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni;
- Iġbed 50 ml ta' ofatumumab mill-kunjett ta' 1000 mg u injetta fil-borża ta' 1000 ml
- Tħawdux; ħallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.

Doża ta' 2000 mg – Uża żewġ kunjetti ta' 1000 mg/50 ml (total ta' 100 ml, 50 ml f'kull kunjett):
- Iġbed u armi 100 ml minn borża ta' 1000 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni;
- Iġbed 50 ml ta' ofatumumab minn kull wieħed miż-żewġ kunjetti ta' 1000 mg u injetta fil-borża ta' 1000 ml;
- Tħawdux; ħallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.

3) Kif tagħti s-soluzzjoni ddilwita

Arzerra m'għandux jingħata direttament ġol-vina jew bħala doża f'daqqa. Agħti permezz ta' pompa għall-infużjoni għal ġol-vini.

L-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa wara li tiġi ppreparata. Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata wara dan il-ħin.

Arzerra m'għandux jitħallat ma', jew jingħata bħala infużjoni flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jew soluzzjonijiet għal ġol-vini. Laħlaħ il-pajp qabel u wara l-għoti ta' ofatumumab b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) biex tevita dan.

<u>CLL mhux ikkurata minn qabel u CLL li rkadat:</u>
Għall-ewwel infużjoni, agħti fuq perjodu ta' 4.5 siegħat (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC), minn ġo pajp periferali jew minn kateter li diġà qiegħed ġol-vina, skont l-iskeda t'hawn taħt:

Jekk l-ewwel infużjoni tlestiet mingħajr reazzjoni avversa severa, l-infużjonijiet li jifdal ta' 1000 mg għandhom jingħataw fuq perjodu ta' 4 siegħat (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC), minn ġo pajp periferali jew kateter li diġà qiegħed ġol-vina, skont l-iskeda t'hawn taħt. Jekk jiġu osservati xi reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni, l-infużjoni għandhom jitwaqqfu u jerġgħu jinbdew mill-ġdid meta l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Skeda tal-infużjoni

Ħin wara li tinbeda l-infużjoni (minuti)	Infużoni 1	Infużjonijiet ta' wara*
	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)
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
*Jekk l-infużjoni ta' qabel intemmet mingħajr ADRs gravi b'rabta mal-infużjoni. Jekk tosserva kwalunkwe ADR b'rabta mal-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u terġa' tinbeda meta l-qagħda tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).		

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

CLL Refrattarja:
Għall-ewwel u t-tieni infużjoni, agħti fuq perijodu ta' 6.5 sigħat (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC), minn ġo pajp periferali jew minn kateter li diġà qiegħed ġol-vina, skont l-iskeda t'hawn taħt:

Jekk it-tieni infużjoni tlestiet mingħajr reazzjoni avversa qawwija, l-infużjonijiet li jkun għad fadal (3-12) għandhom jingħataw fuq perijodu ta' 4 sigħat (ara sezzjoni 4.2 tal- SmPC), minn ġo pajp periferali jew minn kateter li diġà qiegħed ġol-vina, skont l-iskeda t'hawn taħt. Jekk jiġu osservati xi reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni, l-infużjoni għandhom jitwaqqfu u jerġgħu jinbdew mill-ġdid meta l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC).

Skeda tal-infużjoni

Ħin wara li tinbeda l-infużjoni (minuti)	Infużjonijiet 1 u 2	Infużjonijiet 3* sa 12
	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)	Ir-rata tal-infużjoni (ml/siegħa)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Jekk it-tieni infużjoni tkun lesta mingħajr ADRs gravi b'rabta mal-infużjoni. Jekk tosserva kwalunkwe ADR b'rabta mal-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u terġa' tinbeda meta l-qagħda tal-pazjent tkun stabbli (ara sezzjoni 4.2).		

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat