

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg ofatumumabu.

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 100 mg ofatumumabu w 5 ml.

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 1000 mg ofatumumabu w 50 ml.

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w rekombinowanej mysiej linii komórkowej (NS0).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt zawiera 34,8 mg sodu w dawce 300 mg, 116 mg sodu w dawce 1000 mg oraz 232 mg sodu w dawce 2000 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Uprzednio nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt leczniczy Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

Nawrotowa postać PBL

Produkt leczniczy Arzerra jest wskazany w leczeniu skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentów z nawrotową postacią PBL.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

PBL oporna na leczenie

Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Arzerra należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych i w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Monitoring

Podczas podawania ofatumumabu, szczególnie w trakcie pierwszej infuzji, pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia reakcji związanych z infuzją, w tym zespołu uwalniania cytokin.

Premedykacja

Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem każdej infuzji produktu Arzerra pacjenci powinni otrzymać premedykację następującymi produktami leczniczymi:

Schemat premedykacji przed podaniem produktu Arzerra

	Uprzednio nieleczona PBL lub nawrotowa PBL		PBL oporna na leczenie			
Infuzja numer	1 i 2	3 do n*	1 i 2	3 do 8	9	10 do 12
Kortykosteroid dożylnie (prednizolon lub równoważny)	50 mg	0 do 50 mg**	100 mg	0 do 100 mg**	100 mg	50 do 100 mg***
Paracetamol doustnie (acetaminofen)	1000 mg					
Lek antyhistaminowy doustnie lub dożylnie	Difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg (lub równoważny)					
*Do 13 infuzji w uprzednio nieleczonej PBL; do 7 infuzji w nawrotowej PBL						
**Dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć lub pominąć podawanie kortykosteroidu w kolejnych infuzjach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli podczas wcześniejszej (wcześniejszych) infuzji u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana związana z infuzją.						
*** Dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć w kolejnych infuzjach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli podczas wcześniejszej (wcześniejszych) infuzji u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana związana z infuzją.						

Dawkowanie

Uprzednio nieleczona PBL

Zalecane dawkowanie i schemat leczenia uprzednio nieleczonej PBL to:

- Cykl 1.: 300 mg w dniu 1., następnie 1000 mg tydzień później w dniu 8.
- Kolejne cykle (do uzyskania najlepszej odpowiedzi lub maksymalnie przez 12 cykli): 1000 mg w dniu 1. co 28 dni.

Każdy cykl trwa 28 dni liczone od 1. dnia cyklu.

Najlepsza odpowiedź to odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie po 3 dodatkowych cyklach leczenia.

Nawrotowa PBL

Zalecana dawka i schemat leczenia nawrotowej PBL to:

- Cykl 1.: 300 mg w dniu 1. , następnie 1000 mg po 1 tygodniu w dniu 8.
- Kolejne cykle (maksymalnie przez 6 cykli łącznie): 1000 mg w dniu 1. Co 28 dni.

Każdy cykl trwa 28 dni liczone od 1. dnia cyklu.

Uprzednio nieleczone PBL i nawrotowa PBL

Pierwsza infuzja

Początkowa szybkość pierwszej infuzji produktu Arzerra powinna wynosić 12 ml/h. W trakcie infuzji szybkość należy zwiększać co 30 minut do maksymalnie 400 ml/h (patrz punkt 6.6). Jeżeli w czasie infuzji wystąpiła reakcja niepożądana związana z infuzją, należy zapoznać się z punktem „Modyfikacja dawki i wznowienie leczenia po wystąpieniu reakcji niepożądanych związanych z infuzją”.

Kolejne infuzje

Jeśli po zakończeniu poprzedniej (poprzednich) infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją, kolejne infuzje można rozpoczynać z szybkością 25 ml/h i należy ją zwiększać co 30 minut do maksymalnie 400 ml/h (patrz punkt 6.6). Jeżeli w czasie infuzji wystąpiła reakcja niepożądana związana z infuzją, należy zapoznać się z punktem „Modyfikacja dawki i wznowienie leczenia po wystąpieniu reakcji niepożądanych związanych z infuzją”.

Modyfikacja dawki i wznowienie leczenia po wystąpieniu ciężkich reakcji niepożądanych związanych z infuzją

W przypadku wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej reakcji niepożądanej - infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta z szybkością dwukrotnie mniejszą od szybkości w chwili przerywania infuzji. Jeżeli przed przerywaniem infuzji z powodu reakcji niepożądanej początkowa szybkość 12 ml/godzinę nie została zwiększona, infuzję należy wznowić od 12 ml/godzinę, czyli od standardowej szybkości. Szybkość infuzji może być zwiększana zgodnie ze standardowymi procedurami, uznaniem lekarza i w zależności od tolerancji pacjenta (nie należy podwajać szybkości infuzji częściej, niż co 30 minut).

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanej, infuzję należy przerwać i wznowić z szybkością 12 ml/godzinę, po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Szybkość infuzji może być zwiększana zgodnie ze standardowymi procedurami, według uznania lekarza i w zależności od tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości infuzji częściej, niż co 30 minut).

Produkt leczniczy Arzerra należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po jego podaniu.

PBL oporna na leczenie

Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje 12 dawek podawanych w następujący sposób:

- 300 mg w dniu 1., a następnie 1 tydzień później
- 2000 mg co tydzień przez 7 dawek (infuzje od 2. do 8.), a następnie 4-5 tygodni później
- 2000 mg co 28 dni przez 4 dawki (infuzje od 9. do 12.)

Pierwsza i druga infuzja

Pierwszą i drugą infuzję produktu Arzerra należy rozpoczynać z szybkością 12 ml/godzinę. W trakcie podawania leku szybkość infuzji można zwiększać co 30 minut, do uzyskania maksymalnej szybkości 200 ml/godzinę (patrz punkt 6.6). Jeżeli w czasie infuzji wystąpiła reakcja niepożądana związana z infuzją, należy zapoznać się z punktem „Modyfikacja dawki i wznowienie leczenia po wystąpieniu reakcji niepożądanych związanych z infuzją”.

Kolejne infuzje

Jeśli po zakończeniu poprzedniej (poprzednich) infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją, kolejne infuzje można rozpoczynać z szybkością 25 ml/godzinę, którą należy zwiększać co 30 minut, aż do uzyskania maksymalnej szybkości 400 ml/godzinę (patrz punkt 6.6). Jeżeli w czasie infuzji wystąpiła reakcja niepożądana związana z infuzją, należy zapoznać się z punktem „Modyfikacja dawki i wznowienie leczenia po wystąpieniu reakcji niepożądanych związanych z infuzją” niżej.

Modyfikacja dawki i wznowienie terapii po w razie wystąpieniu reakcji niepożądanych związanych z infuzją

W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji niepożądanych związanych z infuzją, infuzję należy przerwać. Leczenie można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, z szybkością dwukrotnie mniejszą od szybkości w chwili przerwania wlewu. Jeśli przed przerwaniem infuzji z powodu wystąpienia reakcji niepożądanej początkowa szybkość wynosząca 12 ml/godzinę nie została zwiększona, infuzję należy wznowić ze standardową początkową szybkością 12 ml/godzinę. Lekarz może następnie zwiększyć szybkość infuzji zgodnie ze standardowymi procedurami i z uwzględnieniem tolerancji pacjenta (nie należy podwajać szybkości wlewu częściej niż co 30 minut).

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanej, infuzję należy przerwać i wznowić z szybkością 12 ml/godzinę, po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Lekarz może następnie zwiększyć szybkość infuzji zgodnie ze standardowymi procedurami i z uwzględnieniem tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości podawania wlewu częściej niż co 30 minut).

Produkt leczniczy Arzerra należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po jego podaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Arzerra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego produkt leczniczy Arzerra nie jest zalecany do stosowania w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano znaczącego wpływu wieku na bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność (patrz punkt 5.1). Dostępne dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku nie wskazują na konieczność modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu Arzerra u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań preparatu Arzerra u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest jednak mało prawdopodobne, by była konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt Arzerra przeznaczony jest do podawania w postaci infuzji dożylniej. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ofatumumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

Podczas dożylnego stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją. Reakcje te mogą prowadzić do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, jednakże nie eliminuje możliwości ich wystąpienia, zwłaszcza podczas pierwszej infuzji. Do reakcji związanych z infuzją należą między innymi reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, incydenty sercowe (np. niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego, bradykardia), dreszcze, kaszel, zespół uwalniania cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, obrzęk płuc, świąd, gorączka, wysypka i pokrzywka. W rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do śmierci. Ciężkie reakcje związane ze stosowaniem ofatumumabu, w tym zespół uwolnienia cytokin, zgłaszano nawet pomimo zastosowania premedykacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, należy niezwłocznie przerwać wlew produktu Arzerra i rozpocząć leczenie objawowe (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, produkt leczniczy Arzerra należy natychmiast i całkowicie odstawić i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Reakcje związane z infuzją występują głównie podczas pierwszej infuzji i ich częstość zmniejsza się podczas kolejnych wlewów. U pacjentów z zaburzeniami czynności płuc istnieje większe ryzyko powikłań płucnych w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas infuzji produktu Arzerra.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową podczas stosowania produktu Arzerra może wystąpić zespół rozpadu guza. Do czynników ryzyka tego zespołu należy duża masa nowotworu, duża liczba komórek nowotworowych krążących we krwi ($\geq 25\ 000/\text{mm}^3$), hipowolemia, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia oraz zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Postępowanie w przypadku zespołu rozpadu guza polega na wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych, monitorowaniu czynności nerek, utrzymywaniu równowagi płynów i leczeniu objawowym.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych środkami cytotoksycznymi, w tym ofatumumabem, zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii prowadzącej do zgonów. U każdego pacjenta przyjmującego produkt Arzerra, u którego wystąpią lub ulegną zmianie występujące wcześniej objawy neurologiczne należy rozważyć możliwość wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii należy przerwać podawanie produktu Arzerra i rozważyć konsultację neurologiczną.

Szczepienia

Nie przeprowadzano badań bezpieczeństwa i zdolności do indukowania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi immunologicznej po podaniu żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem. Odpowiedź na szczepienie może ulec osłabieniu w przypadku zmniejszenia liczby komórek B. Ze względu na ryzyko zakażenia należy unikać podawania żywych atenuowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem i po jego zakończeniu, aż do unormowania się liczby komórek B. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane ze szczepieniem pacjentów podczas leczenia produktem Arzerra.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi klasyfikowanymi jako cytolityczne przeciwciała anty-CD20, w tym produktem Arzerra, może wystąpić zakażenie i reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), w niektórych przypadkach prowadzące do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przypadki te obserwowano u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg), a także u tych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (anty-HBc), ale z ujemnym wynikiem badania na obecność HBsAg. Reaktywacja występowała również u pacjentów z zakażeniem HBV uznanym za przebyte (tj. z ujemnym HBsAg, dodatnim anty-HBc i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu HBV [anty-HBs]).

Reaktywacja zakażenia HBV definiowana jest jako nagłe zwiększenie replikacji HBV manifestujące się jako szybkie zwiększenie stężenia DNA HBV lub wykrycie HBsAg u pacjenta wcześniej HBsAg ujemnego i anty-HBc dodatniego. Po reaktywacji replikacji HBV najczęściej występuje zapalenie wątroby, tj. zwiększenie aktywności aminotransferaz i, w ciężkich przypadkach, zwiększenie stężenia bilirubiny, niewydolność wątroby i zgon.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Arzerra, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV poprzez wykonanie badań na obecność HBsAg i anty-HBc. U pacjentów z potwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV (HBsAg ujemny, anty-HBc dodatni), należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii WZW B odnośnie obserwacji i rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Arzerra u pacjentów z potwierdzonym czynnym zakażeniem HBV (HBsAg dodatni) do momentu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV. Reaktywację zakażenia HBV obserwowano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Odstawienie leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV należy skonsultować ze specjalistą w zakresie terapii WZW B.

U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV podczas leczenia produktem Arzerra, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Arzerra oraz wszelkiej innej chemioterapii i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dostępne są niewystarczające dane odnośnie bezpieczeństwa wznowienia leczenia produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja zakażenia HBV. Wznowienie leczenia produktem Arzerra u pacjentów, u których reaktywacja zakażenia HBV ustąpiła należy skonsultować ze specjalistą w zakresie leczenia WZW B.

Choroby układu krążenia

Należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpią ciężkie lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca.

Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z PBL (N = 85). Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej odstępów QT (tj. >20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc >500 msec. Nie zaobserwowano zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc. Zaleca się, aby przed i w trakcie stosowania ofatumumabu badać u pacjentów stężenie elektrolitów, takich jak potas i magnez. Należy skorygować zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Wpływ ofatumumabu na pacjentów z wydłużonym odstępem QT (nabytym lub wrodzonym) jest nieznany.

Niedrożność jelit

U pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, w tym ofatumumabem zgłaszano przypadki niedrożności jelit. Jeśli u pacjenta wystąpi ból brzucha, w szczególności na początku leczenia ofatumumabem, należy ocenić stan pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych

Podczas leczenia ofatumumabem obserwowano cytopenię, w tym przedłużoną i opóźnioną neutropenię. Podczas leczenia produktem Arzerra należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi oraz liczby neutrofili i płytek. Badania te należy wykonywać częściej u pacjentów, u których wystąpi cytopenia.

Zawartość sodu

Produkt zawiera 34,8 mg sodu w dawce 300 mg, 116 mg sodu w dawce 1000 mg oraz 232 mg sodu w dawce 2000 mg. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów będących na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mimo że dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji z ofatumumabem, nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ofatumumabem a fludarabiną, cyklofosfamidem, bendamustyną, chlorambucylem lub jego aktywnym metabolitem, iperytem kwasu fenyllooctowego.

Podczas stosowania ofatumumabu skuteczność żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek może być zmniejszona. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych szczepionek z ofatumumabem. Jeśli w opinii lekarza jednoczesne zastosowanie tych produktów jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka szczepienia pacjentów podczas leczenia ofatumumabem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ponieważ ofatumumab może powodować niedobór limfocytów B u płodu, konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji (metod o wskaźniku niepowodzeń <1%) podczas leczenia produktem Arzerra i przez co najmniej 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Arzerra. Po tym okresie planowanie ciąży w kontekście choroby podstawowej wymaga oceny przez lekarza prowadzącego.

Ciąża

Ofatumumab może powodować niedobór limfocytów B u płodu, co wynika z badań na zwierzętach i mechanizmu działania leku (patrz punkt 5.1).

Brak jest odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w okresie ciąży, aby ocenić ryzyko związane ze stosowaniem produktu. W badaniu wpływu na reprodukcję zwierząt, w którym ofatumumab podawano ciężarnym małpom, nie stwierdzono działań teratogennych ani toksycznego wpływu na matkę (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować ofatumumabu u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Należy unikać podawania żywych szczepionek noworodkom i niemowlętom narażonym na ofatumumab *in utero* do czasu normalizacji liczby limfocytów B (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Arzerra przenika do mleka ludzkiego, wiadomo jednak, że ludzka IgG przenika do mleka ludzkiego. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu podczas karmienia piersią. Nie badano przenikania ofatumumabu do mleka u zwierząt. Opublikowane dane wskazują, że u noworodków i niemowląt karmionych piersią nie dochodzi do znaczącego wchłaniania tych matczyńskich przeciwciał do układu krążenia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia produktem Arzerra oraz w okresie 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu ofatumumabu na płodność u człowieka. W badaniach na zwierzętach nie ustalono wpływu leku na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Arzerra na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Profil aktywności farmakologicznej ofatumumabu nie wskazuje na istnienie szkodliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas analizy zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają dokonania osądu, zdolności motorycznych lub poznawczych, należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych ofatumumabu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w PBL (uprzednio nieleczonej i nawrotowej lub opornej na leczenie) oparty jest na danych z badań klinicznych u 1 168 pacjentów z PBL (patrz punkt 5.1). Dane te obejmują 643 pacjentów leczonych ofatumumabem w monoterapii (u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL) i 525 pacjentów leczonych ofatumumabem w skojarzeniu z chemioterapią (chlorambucylem, bendamustyną lub fludarabiną i cyklofosfamidem).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane u pacjentów leczonych ofatumumabem w monoterapii oraz ofatumumabem w skojarzeniu z chemioterapią, uporządkowane według grup układowo-narządowych i częstości, zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

<u>Klasyfikacja grup układowo-narządowych wg MedDRA</u>	<u>Bardzo częste</u>	<u>Częste</u>	<u>Niezbyt częste</u>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc), zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica (w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny), zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego	Zakażenie i reaktywacja zakażenia HBV, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia	Agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwonych krwinek, limfopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość*	Reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny)*	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia serca		Tachykardia*	Bradykardia*	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie*, nadciśnienie*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*, kaszel*	Skurcz oskrzeli*, dyskomfort w klatce piersiowej*, bóle jamy ustnej i gardła, zatkanie nosa*	Obrzęk płuc*, hipoksja*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*, biegunka*		Niedrożność jelita cienkiego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Pokrzywka*, świąd*, zaczerwienienie*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*, zmęczenie*	Zespół uwolnienia cytokin*, dreszcze*, nadmierne pocenie się*		
Zranienia, zatrucia i komplikacje związane z procedurą podawania		Reakcje związane z infuzją*		

*Zdarzenia te są prawdopodobnie związane z podaniem ofatumumabu w postaci infuzji i zwykle występują po rozpoczęciu infuzji i w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.4)

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

W grupie 1168 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych z PBL najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją, które wystąpiły u 711 pacjentów (61%) w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Większość reakcji związanych z infuzją było stopnia 1. lub 2. w skali oceny ciężkości. U siedmiu procent pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia ≥ 3 . w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Dwa procent reakcji związanych z infuzją doprowadziło do przerwania leczenia. Nie zaobserwowano reakcji związanych z infuzją zakończonych zgonem (patrz punkt 4.4).

Zakażenia

Spośród 1 168 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych PBL, u 682 pacjentów (58%) wystąpiły zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze. U 268 (23%) z 1 168 pacjentów wystąpiły zakażenia w stopniu ≥ 3 . U 65 (6%) z 1 168 pacjentów wystąpiło zakażenie zakończone zgonem.

Neutropenia

Spośród 1 168 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 420 pacjentów (36%) wystąpiło zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszoną liczbą neutrofili, u 129 (11%) wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszeniem liczby neutrofili.

W głównym badaniu w uprzednio nieleczonej PBL (OMB110911; 217 pacjentów otrzymujących ofatumumab z chlorambucylem; 227 pacjentów otrzymujących sam chlorambucyl), przedłużona neutropenia (definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. nieustępująca między 24 a 42 dniem po ostatniej dawce leczenia) występowała u 41 pacjentów (9%) (23 pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem, 18 pacjentów [8%] leczonych chlorambucylem w monoterapii). U dziewięciu pacjentów (4%) leczonych ofatumumabem i chlorambucylem i u trzech pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii wystąpiła opóźniona neutropenia (definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. obserwowana przynajmniej 42 dni po ostatnim leczeniu). W głównym badaniu (OMB110913, 181 pacjentów otrzymujących ofatumumab z fludarabiną oraz cyklofosfamid; 178 pacjentów otrzymujących fludarabinę i cyklofosfamid) z udziałem pacjentów z nawrotową PBL, przedłużona neutropenia występowała u 38 (11%) pacjentów (18 pacjentów [10%] leczonych ofatumumabem w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem w porównaniu z 20 pacjentami [11%] w grupie leczonej fludarabiną i cyklofosfamidem). U 13 (7%) pacjentów leczonych ofatumumabem w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem oraz u 5 (3%) pacjentów leczonych fludarabiną i cyklofosfamidem wystąpiła opóźniona neutropenia.

Układ krążenia

Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z PBL (N = 85). Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej odstępów QT (tj. >20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc >500 msec. Nie zaobserwowano zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC10

Mechanizm działania

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygenu CD20. Antygen CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną występującą na powierzchni komórek linii limfocytów B, od komórek pre-B do stadium dojrzałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów wywodzących się z komórek B. Do guzów wywodzących się z komórek B należą przewlekła białaczka limfocytowa (w przypadku której obserwuje się mniejszą ekspresję CD20) oraz chłoniaki nieziarnicze (z dużą ekspresją CD20 występującą w przypadku >90% guzów). Antygen CD20 nie jest uwalniany z powierzchni komórki ani przemieszczany do wnętrza komórki po związaniu z przeciwciałem.

Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygenu CD20 indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i w rezultacie do lizy komórek guza. Wykazano, że ofatumumab indukuje znaczną lizę komórek z dużą ekspresją cząsteczek hamujących układ dopełniacza. Wykazano również, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno w przypadku komórek o małej jak i dużej ekspresji CD20 oraz komórek opornych na rytuksymab. Ponadto wiązanie ofatumumabu umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukcję śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

Działania farmakodynamiczne

U pacjentów z nowotworami hematologicznymi liczba obwodowych komórek B zmniejszała się po pierwszej infuzji ofatumumabu. U wszystkich pacjentów z PBL ofatumumab wywoływał szybkie i głębokie zmniejszenie liczby komórek B, niezależnie od tego, czy był stosowany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym.

Gdy ofatumumab podawano w monoterapii pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie, mediana zmniejszenia liczby komórek B wynosiła 22% po pierwszej infuzji i 92% przy ósmej cotygodniowej infuzji. U większości pacjentów liczba obwodowych komórek B była zmniejszona przez pozostały czas trwania terapii i utrzymywała się poniżej wartości sprzed leczenia do 15 miesięcy po ostatniej dawce u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Gdy ofatumumab podawano w skojarzeniu z chlorambucylem pacjentom z uprzednio nieleczoną PBL, mediana zmniejszenia liczby komórek B po pierwszym cyklu i przed szóstym comiesięcznym cyklem wynosiła 94% i >99%. Po 6 miesiącach od ostatniej dawki, mediana zmniejszenia liczby komórek B wynosiła >99%.

Gdy ofatumumab podawano w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentom z nawrotową PBL, mediana od początkowego zmniejszenia wyniosła 60% po pierwszej infuzji, a całkowitą deplecję (100%) osiągnięto po 4 cyklach.

Immunogenność

W przypadku białek terapeutycznych, w tym również ofatumumabu, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Próbkę surowicy od ponad 1 000 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych w PBL zbadano w celu wykrycia przeciwciał skierowanych przeciwko ofatumumabowi w trakcie i po okresach leczenia w zakresie od 8 tygodni do 2 lat. Stwierdzono wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko ofatumumabowi u mniej niż 0,5% pacjentów z PBL po leczeniu ofatumumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Upřednio nieleczone PBL

W badaniu OMB110911 (randomizowane, otwarte, w grupach równoległych, wieloośrodkowe) oceniano skuteczność produktu Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do chlorambucylu w monoterapii u 447 pacjentów z upřednio nieleczoną PBL, uznanych za nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną (np. z uwagi na podeszły wiek lub obecność schorzeń współistniejących), z aktywną chorobą i wskazaniami do leczenia. Pacjenci otrzymywali produkt Arzerra w wykonywanych co miesiąc infuzjach dożylnych (cykl 1: 300 mg w dniu 1 oraz 1000 mg w dniu 8.; kolejne cykle: 1000 mg w dniu 1. co 28 dni) w skojarzeniu z chlorambucylem (10 mg/m² doustnie w dniach 1-7 co 28 dni) lub chlorambucyl w monoterapii (10 mg/m² doustnie w dniach 1-7 co 28 dni). Pacjenci otrzymywali leczenie przez co najmniej 3 miesiące do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie lub maksymalnie do 12 cykli. Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres od 35 do 92 lat), 27% pacjentów było w wieku ≥75 lat, 63% było płci męskiej i 89% było rasy białej. Mediana punktacji w Skali Oceny Wpływu Chorób Współistniejących u Pacjentów Geriatrycznych (CIRS-G) wynosiła 9 i u 31% pacjentów punktacja w skali CIRS-G była >10. Mediana klirensu kreatyniny (CCr) ocenianego według wzoru Cockcrofta-Gaulta wynosiła 70 ml/min i u 48% pacjentów CCr był <70 ml/min. Do badania włączono pacjentów ze stopniem sprawności 0 do 2 w skali sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i u 91% stopień sprawności ECOG wynosił 0 lub 1. Około 60% pacjentów otrzymało 3-6 cykli leczenia produktem Arzerra, a 32% otrzymało 7-12 cykli. Mediana liczby ukończonych przez pacjentów cykli wynosiła 6 (całkowita dawka 6300 mg produktu Arzerra).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) oceniany w sposób zaślepiony przez niezależny komitet oceniający (IRC) według uaktualnionych przez International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) wytycznych Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG) (2008). Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) w tym odpowiedzi całkowitej (CR) również był oceniany przez IRC według wytycznych IWCLL z 2008 roku.

Produkt Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem wykazał statystycznie istotne (71%) zwiększenie mediany PFS w porównaniu do chlorambucylu w monoterapii (HR: 0,57; 95% CI: 0,45, 0,72) (patrz Tabela 1 i Rycina 1). Korzystną zmianę PFS po włączeniu do leczenia produktu Arzerra zaobserwowano u wszystkich pacjentów, w tym tych z niekorzystnie rokującymi cechami biologicznymi (takimi jak delecja 17p lub 11q, brak mutacji IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu g/l$ i ekspresja ZAP-70).

Tabela 1 Podsumowanie mediany PFS po zastosowaniu produktu Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do chlorambucylu w monoterapii w uprzednio nieleczonej PBL

Oceniane przez IRC analizy PFS główna i podgrup, miesiące	Chlorambucyl (N = 226)	Arzerra i chlorambucyl (N = 221)
Mediana, wszyscy pacjenci	13,1	22,4
95% CI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Ryzyko względne	0,57 (0,45, 0,72)	
Wartość p	p<0,001	
Wiek ≥ 75 lat (n = 119)	12,2	23,8
Choroby współistniejące 0 lub 1 (n = 126)	10,9	23,0
Choroby współistniejące 2 lub więcej (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
CCr < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
CCr ≥ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
Delecje 17p lub 11q (n = 90)	7,9	13,6
mutacja IGHV ($\leq 98\%$) (n = 177)	12,2	30,5
brak mutacji IGHV ($> 98\%$) (n = 227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3500$ $\mu\text{g/l}$ (n = 109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3500$ $\mu\text{g/l}$ (n = 322)	11,6	19,6
Dodatnia ekspresja ZAP-70 (n = 161)	9,7	17,7
Częściowa ekspresja ZAP-70 (n = 160)	13,6	25,3
Ujemna ekspresja ZAP-70 (n = 100)	13,8	25,6
Mutacja IGHV i ujemna ekspresja ZAP-70 (n = 60)	10,5	NR
Mutacja IGHV i dodatnia ekspresja ZAP-70 (n = 35)	7,9	27,2
Brak mutacji IGHV i ujemna ekspresja ZAP-70 (n = 27)	16,7	16,2
Brak mutacji IGHV i dodatnia ekspresja ZAP-70 (n = 122)	11,2	16,2
Skróty: $\beta 2M$ = beta-2-mikroglobulina, CI= przedział ufności; CIRS-G= Skala Oceny Wpływu Chorób Współistniejących u Pacjentów Geriatrycznych, PBL= przewlekła białaczka limfocytowa, CCr= klirens kreatyniny, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich, IRC= niezależny komitet oceniający, N = liczba, NR= nie osiągnięto, PFS= czas przeżycia bez progresji choroby, ZAP-70= kinaza białkowa związana z łańcuchem zeta o ciężarze właściwym 70kDa.		

Dostępne są ograniczone dane dotyczące heterogenicznej populacji rasy innej niż biała i pacjentów ze stopniem sprawności = 2 w skali ECOG.

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS ocenianego przez IRC w uprzednio nieleczonej PBL

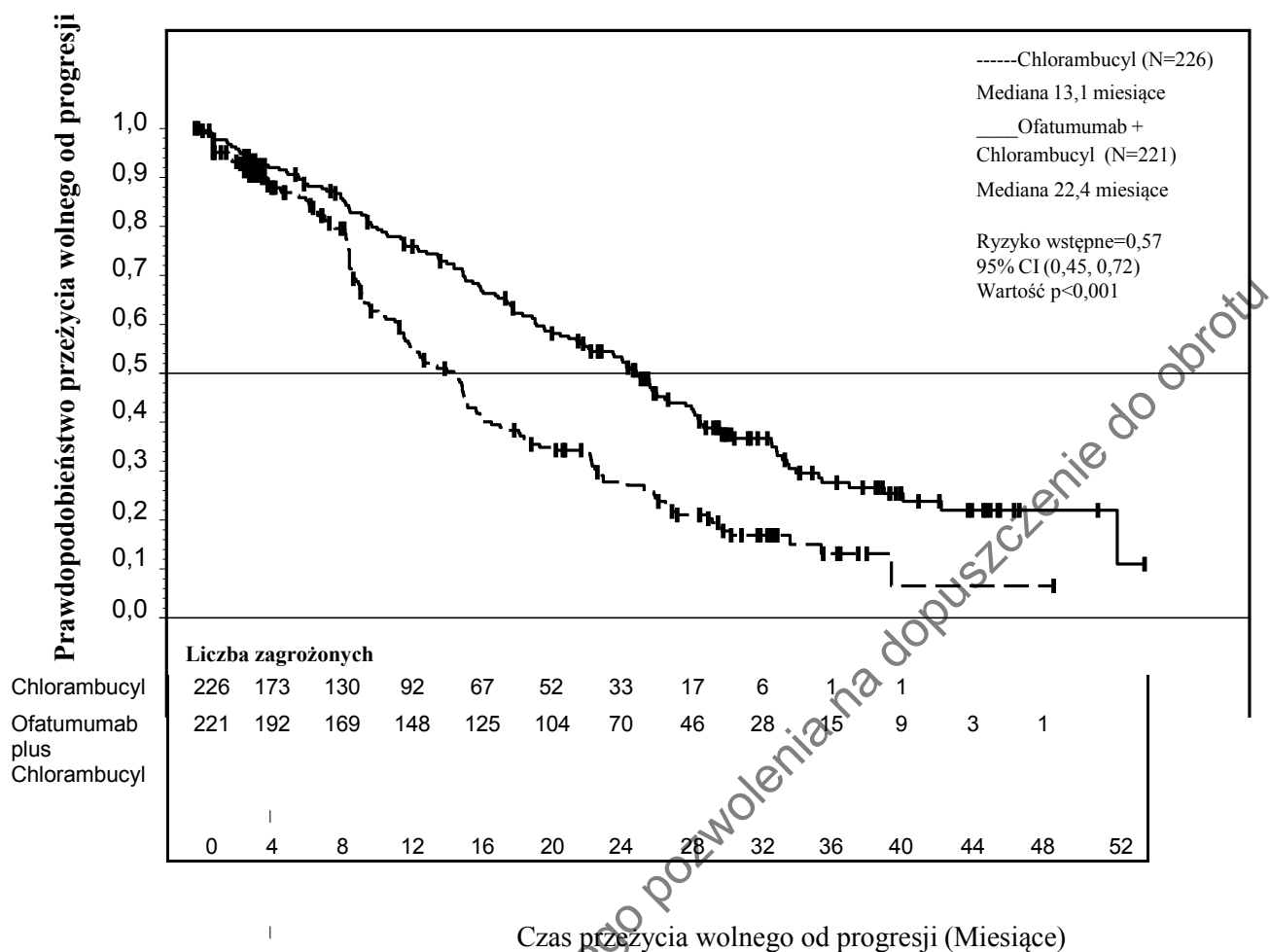


Tabela 2 Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych po zastosowaniu produktu Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do chlorambucylu w monoterapii w uprzednio nieleczonej PBL

Drugorzędowe punkty końcowe oceniane przez IRC	Chlorambucyl (N = 226)	Arzerra i chlorambucyl (N = 221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
Wartość p	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR z MRD ujemną (% of CR)	0	37
Mediana czasu odpowiedzi, wszyscy pacjenci, miesiące	13,2	22,1
95% CI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
Wartość p	p<0,001	
Skróty: CI= przedział ufności, PBL= przewlekła białaczka limfocytowa, CR= odpowiedź całkowita, IRC= niezależny komitet oceniający, MRD= choroba resztkowa, N = liczba, ORR= całkowity wskaźnik odpowiedzi		

W badaniu OMB115991 oceniano skuteczność produktu Arzerra w skojarzeniu z bendamustyną u 44 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, uznanych za niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną. Pacjenci otrzymywali produkt Arzerra w postaci comiesięcznych infuzji dożylnych (cykl 1: 300 mg w dniu 1. oraz 1000 mg w dniu 8., kolejne cykle: 1000 mg w dniu 1. co 28 dni) w skojarzeniu z podaną dożylnie bendamustyną w dawce 90 mg/m² w dniach 1. i 2. co 28 dni. Pacjenci otrzymywali leczenie przez maksymalnie 6 cykli. Mediana liczby ukończonych przez pacjentów cykli wynosiła 6 (całkowita dawka 6300 mg produktu Arzerra).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 roku.

Wyniki tego badania wykazały, że produkt Arzerra w skojarzeniu z bendamustyną jest skuteczną terapią wykazującą 95% całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) (95% CI: 85, 99) i 43% odpowiedzi całkowitej (CR). Po zakończeniu leczenia badaniu, więcej niż połowa pacjentów (56%) z odpowiedzią całkowitą miała ujemną chorobę resztkową (MRD).

Brak dostępnych danych porównujących stosowanie produktu Arzerra w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem do schematu leczenia opartego na rytuksymabie, takiego jak rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem. Z tego względu, korzyści z zastosowania nowego leczenia skojarzonego w porównaniu do leczenia opartego na rytuksymabie nie są znane.

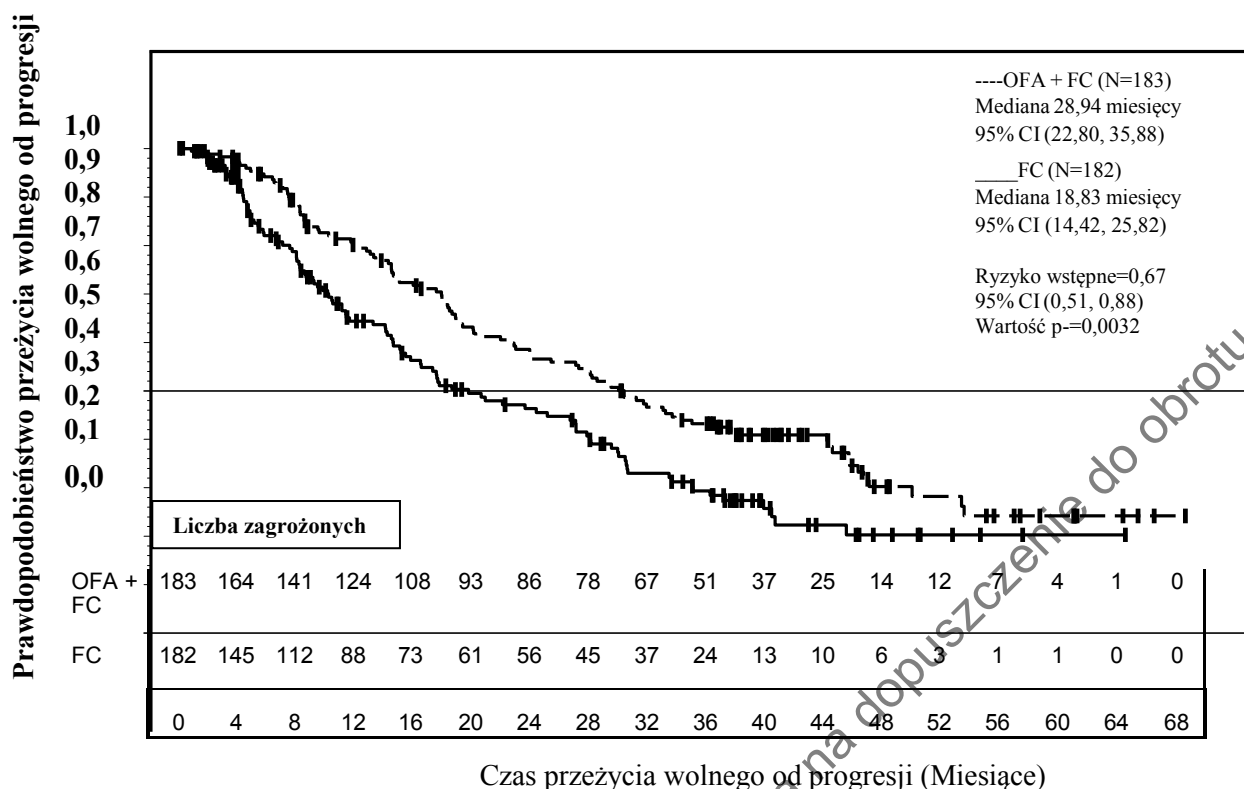
Nawrotowa PBL

W badaniu OMB110913 (randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie w grupach równoległych) oceniano skuteczność stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem w porównaniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u 365 pacjentów z nawrotową PBL (zdefiniowanych jako pacjentów poddanych przynajmniej jednemu wcześniejszemu cyklowi leczenia i u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję/odpowiedź, ale u których po okresie 6 miesięcy lub dłuższym uzyskano dowody potwierdzające progresję choroby). Wyjściowa charakterystyka choroby i markery prognostyczne były podobne w obu grupach oraz reprezentatywne dla populacji pacjentów z nawrotową PBL. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (zakres: od 32 do 90 lat, 7% pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych), 60% było płci męskiej, a odpowiednio 16%, 55% i 28% pacjentów spełniało kryteria etapu A, B i C w skali Bineta. Większość pacjentów (81%) poddano wcześniej 1-2 liniom terapii (z których ok. 50% otrzymało wcześniej 1 leczenie), a 21% pacjentów było wcześniej leczonych rytuksymabem. Mediana punktacji w skali oceny wpływu chorób współistniejących (CIRS) wynosiła 7 (zakres: od 4 do 17). U 36% pacjentów klirens kreatyniny wynosił <70 ml/min, U 93% pacjentów stopień sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leczenia w zróżnicowanej populacji u osób nienależących do rasy białej i u pacjentów ze stopniem sprawności = 2 w skali ECOG.

Pacjenci otrzymywali ofatumumab w infuzjach dożylnych (cykl 1: 300 mg w dniu 1. oraz 1 000 mg w dniu 8.; kolejne cykle: 1 000 mg w dniu 1. co 28 dni). Około 90% pacjentów otrzymało leczenie ofatumumabem w 3-6 cyklach, a 66% ukończyło 6 cykli.

Pierwszorzędowny punkt końcowy, czyli przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane w sposób zaślepiiony przez niezależny komitet oceniający (IRC) według uaktualnionych wytycznych Grupy Roboczej przy National Cancer Institute (NCI-WG) (2008) był dłuższy w grupie ofatumumabu w skojarzeniu z fludarabiną-cyklofosfamidem (OFA+FC) niż w grupie fludarabiny-cyklofosfamidu (FC) (28,9 miesięcy w porównaniu do 18,8 miesięcy; HR: 0,67; 95% CI: 0,51-0,88, p=0,0032) osiągając 10-miesięczną poprawę mediany PFS (patrz Rycina 2). PFS oparty na ocenie lokalnej (badacza) był zgodny z pierwszorzędownym punktem końcowym i pozwolił uzyskać ~11-miesięczną poprawę mediany PFS (OFA+FC 27,2 miesiące w porównaniu z 16,8 miesięcy dla FC; HR=0,66 (95% CI: 0,51, 0,85, p=0,0009).

Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w nawrotowej PBL



Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) był również oceniany przez IRC przy użyciu wytycznych NCI-WG z roku 2008. ORR był wyższy w grupie OFA+FC w porównaniu z grupą FC (84% w por. z 68%, $p=0,0003$). Mediana czasu do kolejnego leczenia była dłuższa w grupie OFA+FC w porównaniu z grupą FC (48,1 miesiąca w porównaniu z 40,1 miesiąca; HR: 0,73; 95% CI: 0,51-1,05). Mediana czasu do progresji była dłuższa w grupie OFA+FC w porównaniu z grupą FC (42,1 miesiąca w porównaniu z 26,8 miesiąca; HR: 0,63; 95% CI: 0,45-0,87).

Mediana czasu obserwacji wynosiła około 34 miesiące, zaobserwowano 67 zgonów (37%) w grupie OFA+FC oraz 69 zgonów (38%) w grupie FC. HR wyników dotyczących przeżycia całkowitego wyniósł 0,78 (56,4 miesiące w porównaniu z 45,8 miesiącami w grupie OFA+FC w porównaniu z grupą FC; 95% CI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

PBL oporna na leczenie

Produkt Arzerra podawano w monoterapii 223 pacjentom z PBL oporną na leczenie (badanie Hx-CD20-406). Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres od 41 do 87 lat), a większość pacjentów była płci męskiej (73%) i rasy białej (96%). Pacjenci byli w przeszłości poddani średnio 5 terapiom, w tym terapii rytuksymabem (57%). Spośród 223 pacjentów, u 95 stwierdzono oporność na fludarabinę i alemtuzumab (zdefiniowaną jako niezyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na fludarabinę lub alemtuzumab albo progresję choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki fludarabiny lub alemtuzumabu). Wyjściowe dane cytogenetyczne (uzyskane techniką FISH) były dostępne dla 209 pacjentów. 36 pacjentów miało kariotyp prawidłowy, a aberracje chromosomalne wykryto u 174 pacjentów; u 47 pacjentów odnotowano delecję 17p, u 73 pacjentów delecję 11q, u 23 pacjentów trisomię 12q, a u 31 pacjentów jedynie delecję 13q.

Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynosił 49% w grupie pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab (podsumowanie danych skuteczności uzyskanych w badaniu podano w Tabeli 3). U pacjentów leczonych w przeszłości rytuksymabem, zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi, odpowiedź na leczenie produktem Arzerra była zbliżona do odpowiedzi zaobserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni rytuksymabem.

Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi na produkt Arzerra u pacjentów z PBL oporną na leczenie

(Pierwszorzędowy) punkt końcowy ¹	Pacjenci z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab n = 95
Ogólny wskaźnik odpowiedzi Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95,3% CI (%)	47 (49) 39, 60
Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni rytuksymabem Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z anomaliami chromosomowymi delecja 17p Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%) delecja 11q Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Mediana ogólnego przeżycia Miesiące 95% CI	13,9 9,9, 18,6
Przeżycie wolne od progresji Miesiące 95% CI	4,6 3,9, 6,3
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące 95% CI	5,5 3,7, 7,2
Mediana czasu do kolejnej terapii PBL Miesiące 95% CI	8,5 7,2, 9,9
¹ Ogólna odpowiedź była oceniana przez Niezależny Komitet ds. Ocen, na podstawie wytycznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej podanych przez Grupę Roboczą Narodowego Instytutu Raka (NCIWG) w 1996 roku.	

Wykazano również poprawę w składowych kryteriów odpowiedzi wg NCIWG. Należy do nich: poprawa związana z objawami ogólnoustrojowymi, limfadenopatia, organomegalia lub cytopenia (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Podsumowanie uzyskanej poprawy klinicznej trwającej minimum 2 miesiące u pacjentów opornych na leczenie, u których odnotowano zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia

Punkt końcowy skuteczności lub parametr hematologiczny ^a	Pacjenci odnoszący korzyści/pacjenci, u których odnotowano nieprawidłowości przed rozpoczęciem terapii (%)
	Pacjenci z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab
Liczba limfocytów ≥50% zmniejszenie Normalizacja ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych ^b	21/47 (45)
Limfadenopatia ^c ≥50% poprawa Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	51/88 (58) 17/88 (19)
Splenomegalia ≥50% poprawa Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	27/47 (57) 23/47 (49)
Hepatomegalia ≥50% poprawa	14/24 (58)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	11/24 (46)
Hemoglobina < 11 g/dl przed rozpoczęciem terapii do > 11 g/dl w dalszym okresie	12/49 (24)
Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przed rozpoczęciem terapii do $> 50\%$ zwiększenia lub $> 100 \times 10^9/l$ w dalszym okresie	19/50 (38)
Neutrofile $< 1 \times 10^9/l$ przed rozpoczęciem terapii do $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Nie uwzględniono zgłoszeń pacjentów od dnia pierwszej transfuzji, leczenia erytropoetyną lub leczenia czynnikami wzrostu. W przypadku pacjentów, dla których brak było danych początkowych, ostatnie wyniki z badań przesiewowych/nieplanowanych potraktowano jako dane początkowe. ^b Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych (gorączka, nocne poty, zmęczenie, spadek masy ciała) definiowano jako całkowite ustąpienie wszelkich objawów, które występowały przed rozpoczęciem terapii. ^c Limfadenopatia mierzona poprzez sumę iloczynów największych wymiarów (SPD) stwierdzonych podczas badania fizykalnego.	

Produkt Arzerra podawano również grupie pacjentów ($n = 112$) z masywną limfadenopatią (ang. bulky lymphadenopathy), zdefiniowaną jako co najmniej jeden węzeł chłonny o wielkości > 5 cm), z chorobą oporną na fludarabinę. Całkowity odsetek odpowiedzi w tej grupie wynosił 43% (95,3% CI: 33%, 53%). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,5 miesięcy (95% CI: 4,6, 6,4), a mediana całkowitego przeżycia wyniosła 17,4 miesięcy (95% CI: 15,0, 24,0). Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem wyniósł 38% (95% CI: 23, 61). U tych pacjentów również uzyskano poprawę kliniczną, porównywalną (pod względem skuteczności i parametrów hematologicznych wymienionych powyżej) do populacji pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab.

Dodatkowo, produktem Arzerra leczono również grupę pacjentów ($n = 16$) nie tolerujących leczenia /nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną i (lub) nie tolerujących leczenia alemtuzumabem. Całkowity odsetek odpowiedzi w tej grupie wyniósł 63% (95,3% CI: 35, 85).

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z dużą masą guza, oporną na leczenie fludarabiną, po niepowodzeniu przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia (n = 122), przeprowadzono otwarte, dwuramienne, randomizowane badanie (OMB114242) porównujące monoterapię produktem Arzerra (n = 79) z leczeniem wybranym przez lekarza (ang. physicians' choice, PC) (n = 43). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, PFS ocenianego przez IRC (5,4 w porównaniu do 3,6 miesiąca, HR=0,79, p=0,27). Wartości PFS w ramieniu, w którym zastosowano produkt Arzerra w monoterapii, były porównywalne do wyników monoterapii produktem Arzerra uzyskanych w badaniu Hx-CD20-406.

Badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki produktu (Badanie Hx-CD20-402) przeprowadzono z udziałem 33 pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub chorobą oporną na leczenie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (od 27 do 82 lat); większość pacjentów stanowili mężczyźni (58%); wszyscy pacjenci włączeni do badania należeli do rasy białej. Leczenie produktem leczniczym Arzerra (podawanym w 4 cotygodniowych wlewach) doprowadziło do uzyskania 50% obiektywnych odpowiedzi w grupie pacjentów przyjmujących największą dawkę (pierwsza dawka: 500 mg; druga, trzecia i czwarta dawka: 2000 mg). Uzyskano 12 częściowych remisji i jedną częściową remisję w węzłach chłonnych. W grupie pacjentów przyjmujących największą dawkę, mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 15,6 tygodni (95% CI: 15-22,6) w całej badanej populacji, oraz 23 tygodnie (CI: 20-31,4) w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Czas trwania odpowiedzi wynosił 16 tygodni (CI: 13 – 19,0), a czas do podjęcia kolejnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wynosił 52,4 tygodnie (CI: 36,9 – brak możliwości oszacowania).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Arzerra we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnie farmakokinetyka ofatumumabu była spójna we wszystkich wskazaniach, niezależnie od tego, czy lek był podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem lub chlorambucylem. Ofatumumab charakteryzował się farmakokinetyką liniową w odniesieniu do zmniejszającego się klirensu w miarę upływu czasu.

Wchłanianie

Produkt Arzerra jest podawany we wlewie dożylnym, zatem w jego przypadku ocena stopnia wchłaniania nie jest wymagana.

Dystrybucja

Ofatumumab ma małą objętość dystrybucji. Średnie wartości Vss stwierdzone w różnych badaniach, po zastosowaniu różnych dawek i różnej liczby wlewów, wynosiły od 1,7 do 8,1 l.

Metabolizm

Ofatumumab jest białkiem, w przypadku którego można spodziewać się metabolizmu polegającego na rozpadzie do małych peptydów i poszczególnych aminokwasów pod wpływem wszechobecnych enzymów proteolitycznych. Nie przeprowadzono klasycznych badań biotransformacji.

Eliminacja

Ofatumumab jest eliminowany na dwa sposoby: poprzez mechanizm niezależny od miejsca docelowego, podobnie do innych cząsteczek IgG, oraz mechanizm, w którym pośredniczy miejsce docelowe, wynikający z wiązania z komórkami B. Po pierwszym wlewie ofatumumabu następuje szybkie i ciągle zmniejszenie liczby komórek B CD20⁺. W jego wyniku w organizmie pozostaje ograniczona liczba komórek CD20⁺, z którymi podczas kolejnych wlewów mogłyby wiązać się przeciwciała. W wyniku tego po kolejnych infuzjach wartości klirensu ofatumumabu były mniejsze, a wartości $t_{1/2}$ znacznie większe niż po pierwszej infuzji. Podczas kolejnych cotygodniowych infuzji, wartości AUC i C_{max} ofatumumabu zwiększyły się bardziej niż można się było spodziewać na podstawie danych z pierwszego wlewu.

Główne parametry farmakokinetyczne ofatumumabu stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym zostały podsumowane w Tabeli 5.

Tabela 5 Parametry farmakokinetyczne ofatumumabu (średnia geometryczna)

Populacja (leczenie)	Schemat dawkowania	Cykl ⁽¹⁾	C_{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	$t_{1/2}$ (dni)
Oporna PBL (ofatumumab)	1-sza infuzja (300 mg)	Cykl 1	61,4			
	2000 mg: 8 infuzji co tydzień, a następnie 4 infuzje co miesiąc	12-ta dawka	827	16600	12,1	11,5
Pacjenci uprzednio nieleczeni (ofatumumab + chlorambucyl)	1-sza infuzja (300 mg)	Cykl 1	51,8	2620		
	1000 mg infuzje co miesiąc	Cykl 4	285	65100	15,4	18,5
Nawrotowa PBL (ofatumumab + FC)	1-sza infuzja (300 mg)	Cykl 1	61,4	3560		
	1000 mg w dniu 8. cyklu 1. a następnie 1000 mg infuzje co miesiąc	Cykl 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Cykl, którego dotyczą parametry farmakokinetyczne przedstawione w tej tabeli.
 C_{max} : maksymalne stężenie ofatumumabu po zakończeniu infuzji, AUC: ekspozycja na ofatumumab w okresie dawkowania, CL: klirens ofatumumabu po podaniu dawek wielokrotnych, $T_{1/2}$: okres półtrwania w fazie końcowej
Liczby zaokrąglone do 3 cyfr znaczących

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W analizie typu cross-study danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku od 21 do 86 lat nie stwierdzono istotnego wpływu wieku na farmakokinetykę ofatumumabu.

Dzieci i młodzież

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji dzieci i młodzieży.

Płeć

W populacyjnej analizie typu cross-study danych farmakokinetycznych stwierdzono, że płeć ma niewielki wpływ (12%) na centralną objętość dystrybucji ofatumumabu. Większe wartości C_{max} i AUC obserwowano u kobiet (48% pacjentów w tej analizie to mężczyźni, a 52% to kobiety); te obserwacje nie są uznawane za istotne klinicznie; nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od płci.

Zaburzenia czynności nerek

W analizie typu cross-study populacji pacjentów, u których początkowe wartości klirensu kreatyniny mieściły się w zakresie od 33 do 287 ml/min nie stwierdzono, by początkowy klirens kreatyniny miał znaczący wpływ na farmakokinetykę ofatumumabu. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min). Dane farmakokinetyczne odnośnie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań w celu określenia wpływu zaburzenia czynności wątroby. Cząsteczki IgG1 takie jak ofatumumab są katabolizowane przez wszechobecne enzymy proteolityczne, które obecne są nie tylko w tkance wątrobowej, jest zatem mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację ofatumumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dożylne i podskórne podawanie produktu małpom skutkowało spodziewanym zmniejszeniem liczby komórek B obwodowych i obecnych w tkance limfatycznej, bez powiązanych z tym efektów toksykologicznych. Zgodnie z przewidywaniami, wystąpiło osłabienie immunologicznej odpowiedzi humoralnej IgG na hemocyjaninę (ang. keyhole limpet haemocyanin), lecz nie odnotowano wpływu na reakcje nadwrażliwości typu późnego. U niewielkiej liczby zwierząt nasiliło się niszczenie czerwonych krwinek, głównie z powodu pokrycia czerwonych krwinek przez małe przeciwciała przeciwelektowe. Jednoczesne zwiększenie liczby retykulocytów zaobserwowane u tych małp wskazuje na reakcje regeneracyjne w szpiku kostnym.

Dożylne podawanie ofatumumabu ciężarnym samicom małp *Cynomolgus* w dawce 100 mg/kg m.c. raz w tygodniu w dniach ciąży od 20 do 50, nie spowodowało działania teratogennego ani wystąpienia objawów toksyczności u matki czy u płodu. Po zakończeniu organogenezy (48. dzień ciąży) ekspozycja na ofatumumab (AUC_{inf}) odpowiadała 0,46- do 3,6-krotności ekspozycji u ludzi po podaniu ósmej infuzji w największej zalecanej dla człowieka dawce 2000 mg. W dniu 100. ciąży zaobserwowano zmniejszenie liczby komórek B w krwi pępowinowej i tkance śledziony płodu, związane z farmakologicznymi właściwościami ofatumumabu. Masa śledziony zmniejszyła się o około 15% w grupie małej dawki i o około 30% w grupie dużej dawki, w porównaniu z wartościami kontrolnymi. Nie przeprowadzono badań rozwoju prenatalnego i pourodzeniowego, nie wykazano zatem powrotu do normy w okresie pourodzeniowym.

Ponieważ ofatumumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności i rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina
Sodu octan (E262)
Sodu chlorek
Polisorbat 80 (E433)
Disodu edetynian (E386)
Kwas solny (E507) (do ustalenia odpowiedniego pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka

3 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano, że produkt po przygotowaniu zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek. Czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczenie produktu miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta korkiem z gumy, zabezpieczona aluminiowym kapslem, zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Produkt Arzerra jest dostępny w opakowaniach zawierających 3 fiołki.

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta korkiem z gumy, zabezpieczona aluminiowym kapslem, zawierająca 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Produkt Arzerra jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozcieńczanie

Produkt Arzerra koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie zawiera środka konserwującego, zatem należy go rozcieńczać w warunkach jałowych. Rozcieńczony roztwór do wlewu musi być zużyty w ciągu 24 godzin od momentu przygotowania. Po upływie tego czasu należy usunąć wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu.

Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra

Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra należy sprawdzić wzrokowo czy produkt nie zawiera widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór ofatumumabu powinien być bezbarwny, do jasnożółtego. Nie należy stosować produktu Arzerra w przypadku zmiany zabarwienia.

Podczas sprawdzania roztworu nie należy wstrząsać fiołki zawierającej ofatumumab.

Sposób rozcieńczania roztworu do infuzji

Przed podaniem produktu Arzerra w postaci koncentratu należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), z zachowaniem zasad aseptyki.

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Dawka 300 mg: Należy wykorzystać 3 fiołki (w sumie 15 ml, 5 ml na fiołkę)

- Pobrać i odrzucić 15 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- Pobrać po 5 ml ofatumumabu z każdej z 3 fiołek i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- Nie wstrząsać; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Dawka 1000 mg: Należy wykorzystać 1 fiołkę (w sumie 50 ml, 50 ml na fiołkę)

- Pobrać i odrzucić 50 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- Pobrać 50 ml ofatumumabu z fiołki i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- Nie wstrząsać; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

Dawka 2000 mg: Należy wykorzystać 2 fiołki (w sumie 100 ml, 50 ml na fiołkę)

- Pobrać i odrzucić 100 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- Pobrać po 50 ml ofatumumabu z każdej z 2 fiołek i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- Nie wstrząsać; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

Sposób podawania rozcieńczonego roztworu

Nie wolno podawać produktu Arzerra w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Produkt należy podawać przy użyciu dożylnej pompy infuzyjnej.

Wlew musi być zakończony w ciągu 24 godzin od przygotowania roztworu. Po tym czasie należy odrzucić wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu.

Produktu Arzerra nie wolno mieszać z innymi produktami lub roztworami dożylnymi, ani podawać go w postaci wlewu wraz z tymi produktami. Aby tego uniknąć należy przepłukać linię infuzyjną przed i po podaniu ofatumumabu za pomocą roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Uprzednio nieleczone PBL i nawrotowa PBL

Pierwszą infuzję należy podawać przez 4,5 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

Jeśli po zakończeniu pierwszej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, pozostałe infuzje w dawce 1000 mg należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (w celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 4.2).

Schemat infuzji

Czas od rozpoczęcia infuzji (minuty)	Infuzja 1	Kolejne infuzje *
	Prędkość infuzji (ml/godz.)	Prędkość infuzji (ml/godz.)
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
*Jeśli po zakończeniu poprzedniej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (patrz punkt 4.2 ChPL).		

PBL oporna na leczenie

Pierwszą i drugą infuzję należy podawać przez 6,5 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, pozostałe infuzje (3-12) należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (w celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 4.2).

Schemat infuzji

Czas od rozpoczęcia infuzji (minuty)	Infuzja 1. i 2.	Infuzje 3.* do 12.
	Prędkość infuzji (ml/godz.)	Prędkość infuzji (ml/godz.)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (patrz punkt 4.2).		

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu (patrz punkt 4.2).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

EU/1/10/625/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD) o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ofatumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml zawiera 20 mg ofatumumabu.
Każda fiolka zawiera 100 mg ofatumumabu w 5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: argininę, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507), wodę do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/5 ml

3 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/625/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

NAKLEJKA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Arzerra 100 mg koncentrat jałowy
ofatumumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ofatumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml zawiera 20 mg ofatumumabu.
Każda fiolka zawiera 1000 mg ofatumumabu w 50 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: argininę, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507), wodę do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1000 mg/50 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/625/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

NAKLEJKA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Arzerra 1000 mg koncentrat jałowy
ofatumumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 mg/50 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ofatumumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Arzerra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Arzerra
3. Jak lek Arzerra jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Arzerra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Arzerra i w jakim celu się go stosuje

Lek Arzerra zawiera ofatumumab, który należy do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi.

Lek Arzerra stosowany jest w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem krwi, który dotyczy jednego rodzaju białych krwinek, zwanych limfocytami. Limfocyty te dzielą się zbyt szybko i żyją zbyt długo, co powoduje, że we krwi znajduje się ich zbyt wiele. Choroba może również dotyczyć innych narządów ciała. Przeciwciało zawarte w leku Arzerra rozpoznaje substancję obecną na powierzchni limfocytów i powoduje niszczenie tych limfocytów.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Arzerra

Pacjent nie może otrzymać leku Arzerra:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na ofatumumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent uważa, że występuje u niego opisany powyżej stan.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku Arzerra należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki:

- jeśli u pacjenta występują **choroby serca**
- jeśli u pacjenta występują **choroby płuc**

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przypuszcza, że którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do niego. Może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań kontrolnych podczas stosowania leku Arzerra.

Lekarz może zbadać ilość elektrolitów we krwi, takich jak magnez i potas przed i w trakcie leczenia lekiem Arzerra. Lekarz może wdrożyć leczenie, jeśli stwierdzi zaburzenia równowagi elektrolitów.

Szczepienia podczas stosowania leku Arzerra

Jeśli pacjent jest poddawany szczepieniu, należy poinformować lekarza lub osobę wykonującą szczepienie o stosowaniu leku Arzerra. Działanie szczepionki może być osłabione i pacjent może nie uzyskać pełnej ochrony.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

U pacjenta należy przeprowadzić badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (choroba wątroby) przed rozpoczęciem stosowania leku Arzerra. Jeśli pacjent miał wirusowe zapalenie wątroby typu B, lek Arzerra może wywołać nawrót tej choroby. Aby temu zapobiec, lekarz może zastosować u pacjenta odpowiednie leczenie przeciwwirusowe.

Jeśli pacjent ma lub miał wirusowe zapalenie wątroby typu B, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed podaniem leku Arzerra.

Reakcje związane z infuzją

Podczas podawania leków tego rodzaju (przeciwciała monoklonalne) mogą wystąpić reakcje związane z infuzją (kroplówką). W celu złagodzenia możliwych reakcji pacjent otrzymuje odpowiednie leki, takie jak leki przeciwhistaminowe, steroidy i leki przeciwbólowe. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”

Jeśli pacjent przypuszcza, że taka reakcja wystąpiła u niego w przeszłości, należy poinformować o tym lekarza przed podaniem leku Arzerra.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML), ciężkie i zagrażające życiu schorzenie mózgu, obserwowane było po zastosowaniu leków takich jak Arzerra. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta występują utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności z chodzeniem lub utrata widzenia. Jeśli te objawy występowały u pacjenta przed zastosowaniem leku Arzerra, **należy natychmiast powiedzieć lekarzowi** o jakiegokolwiek zmianie tych objawów.

Niedrożność jelitowa

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią zaparcia, opuchnięcie podbrzusza lub ból brzucha. To mogą być objawy niedrożności jelit, występującej szczególnie w początkowych fazach leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie wiadomo, czy lek Arzerra jest skuteczny u dzieci i młodzieży. Z tego względu, lek Arzerra nie jest zalecany u dzieci i młodzieży.

Lek Arzerra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków ziołowych i innych leków wydawanych bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Stosowanie leku Arzerra podczas ciąży zwykle nie jest zalecane.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.. Lekarz rozważy stosunek korzyści dla pacjentki płynących ze stosowania leku Arzerra oraz ryzyka dla dziecka.
- Podczas przyjmowania leku Arzerra oraz przez co najmniej 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Arzerra należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę po tym okresie, powinna zwrócić się po poradę do lekarza prowadzącego.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Arzerra.

Nie wiadomo czy składniki leku Arzerra przenikają do mleka. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Arzerra oraz przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Arzerra wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Arzerra zawiera sól

W każdej dawce 300 mg leku Arzerra jest 34,8 mg sodu, w każdej dawce 1000 mg jest 116 mg sodu, a w każdej dawce 2000 mg jest 232 mg sodu. Należy o tym pamiętać, jeśli pacjent stosuje dietę z ograniczeniem zawartości sodu.

3. Jak lek Arzerra jest podawany

W przypadku jakichkolwiek pytań odnośnie stosowania leku Arzerra, należy skonsultować się z lekarzem podającym kroplówkę.

Zazwyczaj stosowana dawka

Zazwyczaj stosowana dawka podczas pierwszej infuzji wynosi 300 mg. Podczas kolejnych infuzji podawana dawka jest zwiększana, zazwyczaj do 1000 mg lub 2000 mg.

Jak podawany jest lek

Lek Arzerra podawany jest do żyły (dożylnie) w postaci infuzji (kroplówki) trwającej kilka godzin.

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową, otrzyma maksymalnie 13 infuzji. Pacjent otrzyma pierwszą infuzję a następnie kolejną infuzję po 7 dniach. Pozostałe infuzje będą podawane raz w miesiącu przez okres do 11 miesięcy.

Jeżeli pacjent był wcześniej leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową, ale choroba nawraca, pacjent otrzyma maksymalnie 7 infuzji. Pacjent otrzyma pierwszą infuzję a następnie kolejną infuzję po 7 dniach. Pozostałe infuzje będą podawane raz w miesiącu przez okres do 6 miesięcy.

Jeśli pacjent był wcześniej leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową otrzyma zazwyczaj kurs obejmujący 12 infuzji. Przez osiem tygodni infuzje podawane są raz w tygodniu, po czym następuje przerwa trwająca 4-5 tygodni. Pozostałe infuzje podawane są raz w miesiącu przez 4 miesiące.

Leki podawane przed każdą infuzją

Przed każdą infuzją leku Arzerra pacjent otrzyma **premedykację**, czyli leki zmniejszające reakcję związaną z infuzją. Do leków tych należą leki przeciwhistaminowe, steroidy i leki przeciwbólowe. Pacjent będzie pod ścisłą obserwacją, a w przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją zostanie zastosowane odpowiednie leczenie.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje związane z infuzją

Podczas podawania leków tego rodzaju (przeciwciała monoklonalne) mogą wystąpić reakcje związane z infuzją (kroplówką). Reakcje te w niektórych przypadkach mogą mieć ciężki przebieg i zakończyć się śmiercią. Wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne w czasie pierwszego leczenia.

Bardzo częste objawy reakcji związanej z infuzją (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- nudności (mdłości)
- podwyższenie temperatury ciała
- wysypka
- trudności z oddychaniem, kaszel
- biegunka.
- brak energii

Częste objawy reakcji związanej z infuzją (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- reakcje uczuleniowe, czasem o ciężkim przebiegu objawiające się swędzącą i wypukłą wysypką (pokrzywką), obrzękiem twarzy lub ust, trudności z oddychaniem, skrócenie oddechu, uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel
- niskie ciśnienie krwi (może powodować zawroty głowy podczas wstawania)
- zaczerwienienie
- nadmierne pocenie się
- drżenia, dreszcze
- szybkie bicie serca
- ból głowy
- ból pleców
- wysokie ciśnienie krwi
- ból lub podrażnienie gardła
- zatkany nos.

Niezbyt częste objawy reakcji związanej z infuzją (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny, którego objawy obejmują duszność lub trudności w oddychaniu, charczenie lub kaszel, bóle głowy, zawroty głowy, zmiany stanu świadomości, obniżenie ciśnienia tętniczego, z łagodnym ogólnym świadem lub bez, zaczerwienienie skóry, opuchnięcie twarzy i (lub) gardła, niebieskawe zabarwienie ust, języka lub skóry
- płyn w płucach (obrzęk płuc) wywołujący duszność
- zbyt wolne bicie serca
- niebieskawe zabarwienie ust i kończyn (możliwe objawy sinicy).

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów:

- częste infekcje, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej spowodowane infekcjami
- gorączka, kaszel, trudności w oddychaniu, charczenie, możliwe objawy zakażenia płuc lub dróg oddechowych (układu oddechowego), włącznie z zapaleniem płuc
- ból gardła, uczucie ucisku lub ból policzków lub czoła, zakażenia ucha, nosa lub gardła.

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:

- Mała liczba białych krwinek (neutropenia)
- Mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość).

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- gorączka lub zmiennie, bardzo niska temperatura ciała, ból w klatce piersiowej, skrócony lub przyspieszony oddech, drżenie, dreszcze, dezorientacja, zawroty głowy, częstomocz i przyspieszony puls (możliwe objawy zakażenia krwi)
- trudności i ból podczas oddawania moczu, poczucie częstej potrzeby oddawania moczu, zakażenia układu moczowego
- półpasiec, opryszczka wargowa (możliwe objawy zakażenia wirusem opryszczki, które potencjalnie mogą być ciężkie).

Częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:

- mała liczba płytek krwi (krwinek uczestniczących w krzepnięciu krwi).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- niedrożność jelit, która może objawiać się bólem brzucha
 - jeśli u pacjenta utrzymuje się ból brzucha, **należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.**
- zażółcenie skóry i oczu, utrata apetytu, nudności, ciemne zabarwienie moczu (możliwe objawy zakażenia lub reaktywacji wirusowego zakażenia wątroby typu B)
- utrata pamięci, utrudnione myślenie, trudności w chodzeniu lub utrata widzenia (możliwe objawy postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii)
- zwiększenie stężenia potasu, fosforanów i kwasu moczowego we krwi, które może powodować zaburzenia czynności nerek (zespół rozpadu guza).

Objawy tego zespołu obejmują:

- zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu
- kurcze mięśni

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią powyższe objawy.

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:

- zaburzenia krzepnięcia krwi
- zaburzenia czynności szpiku kostnego powodujące wytwarzanie zbyt małej liczby czerwonych lub białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Arzerra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin. Po upływie 24 godzin od sporządzenia niezaużyty roztwór do infuzji należy usunąć.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Arzerra

- Substancją czynną leku jest ofatumumab. Jeden mililitr koncentratu zawiera 20 mg ofatumumabu.
- Pozostałe składniki to: arginina, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507) (do ustalenia odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań (patrz „Arzerra zawiera sól” w punkcie 2).

Jak wygląda lek Arzerra i co zawiera opakowanie

Lek Arzerra jest bezbarwnym do jasnożółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji.

Lek **Arzerra 100 mg** dostępny jest w opakowaniu zawierającym 3 fiołki. Każda szklana fiołka zamknięta jest korkiem z gumy i zabezpieczona aluminiowym kapslem. Fiołka zawiera 5 ml koncentratu (100 mg ofatumumabu).

Lek **Arzerra 1000 mg** dostępny jest w opakowaniu zawierającym 1 fiołkę. Każda szklana fiołka zamknięta jest korkiem z gumy i zabezpieczona aluminiowym kapslem. Fiołka zawiera 50 ml koncentratu (1000 mg ofatumumabu).

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Norymberga, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1) Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra

Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra należy sprawdzić wzrokowo czy produkt nie zawiera widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór ofatumumabu powinien być bezbarwny do jasnożółtego. Nie należy stosować produktu Arzerra w przypadku zmiany zabarwienia.

Podczas sprawdzania roztworu nie należy wstrząsać fiolki zawierającej ofatumumab.

2) Sposób rozcieńczania roztworu do infuzji

Przed podaniem produktu Arzerra w postaci koncentratu należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), z zachowaniem zasad aseptyki.

Dawka 300 mg – należy wykorzystać trzy fiolki po 100 mg/5 ml (w sumie 15 ml, 5 ml z każdej fiolki):

- Pobrać i odrzucić 15 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- Pobrać po 5 ml ofatumumabu z każdej z trzech fiolek po 100 mg i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- Nie wstrząsać; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

Dawka 1000 mg - należy wykorzystać jedną fiolkę po 1000 mg/50 ml (w sumie 50 ml, 50 ml z fiolki):

- Pobrać i odrzucić 50 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- Pobrać 50 ml ofatumumabu z fiolki po 1000 mg i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- **Nie wstrząsać**; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

Dawka 2000 mg - należy wykorzystać dwie fiolki po 1000 mg /50 ml (w sumie 100 ml, 50 ml z każdej fiolki):

- Pobrać i odrzucić 100 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- Pobrać po 50 ml ofatumumabu z każdej z dwóch fiolek po 1000 mg i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- Nie wstrząsać; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

3) Sposób podawania rozcieńczonego roztworu

Nie wolno podawać produktu Arzerra w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Produkt należy podawać przy użyciu dożylniej pompy infuzyjnej.

Wlew musi być zakończony w ciągu 24 godzin od przygotowania roztworu. Po tym czasie należy odrzucić wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu.

Produktu Arzerra nie wolno mieszać z innymi produktami lub roztworami dożylnymi, ani podawać go w postaci wlewu wraz z tymi produktami. Aby tego uniknąć należy przepłukać linię infuzyjną przed i po podaniu ofatumumabu za pomocą roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Upřednio nieleczonea PBL i nawrotowa PBL:

Pierwszą infuzję należy podawać przez 4,5 godziny (patrz punkt 4.2 ChPL), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

Jeśli po zakończeniu pierwszej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, pozostałe infuzje w dawce 1000 mg należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2 ChPL), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (patrz punkt 4.2 ChPL).

Schemat infuzji

Czas od rozpoczęcia infuzji (minuty)	Infuzja 1	Kolejne infuzje *
	Prędkość infuzji (ml/godz.)	Prędkość infuzji (ml/godz.)
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

*Jeśli po zakończeniu poprzedniej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

PBL oporna na leczenie:

Pierwszą i drugą infuzję należy podawać przez 6,5 godziny (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, pozostałe infuzje (3-12) należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (patrz punkt 4.2 ChPL).

Schemat infuzji

Czas od rozpoczęcia infuzji (minuty)	Infuzja 1. i 2.	Infuzje 3.* do 12.
	Prędkość infuzji (ml/godz.)	Prędkość infuzji (ml/godz.)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji niepożądanej związanej z infuzją, infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.