

Medicamento já não autorizado

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține ofatumumab 20 mg.

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține ofatumumab 100 mg la 5 ml.

Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține ofatumumab 1000 mg la 50 ml.

Ofatumumab este un anticorp monoclonal uman produs într-o linie de celule murine recombinante (NS0).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 34,8 mg la o doză de 300 mg, sodiu 116 mg la o doză de 1000 mg și sodiu 232 mg la o doză de 2000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid limpede până la opalescent, incolor până la slab gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior

Arzerra, în asociere cu clorambucil sau bendamustină, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu LLC care nu primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină.

Vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare.

LLC recidivantă

Arzerra este indicat în asociere cu fludarabină și ciclofosfamidă în tratamentul pacienților adulți cu LLC recidivantă.

Vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare.

LLC refractară

Arzerra este indicat în tratamentul LLC la pacienții adulți care sunt refractari la fludarabină și alemtuzumab.

Vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare.

4.2 Doze și mod de administrare

Arzerra trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Monitorizare

În timpul administrării ofatumumab, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista debutul reacțiilor cauzate de perfuzare, incluzând sindromul de eliberare a citokinelor, în special în timpul administrării primei perfuzii.

Premedicație

Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Arzerra, pacienților li se vor administra următoarele medicamente conform următoarelor scheme de administrare:

Schemă de premedicație privind Arzerra

	LLC netratată anterior sau LLC recidivantă		LLC refractară			
Număr de perfuzii	1 și 2	3 - n*	1 și 2	3 - 8	9	10 - 12
Corticosteroid (prednisolon sau echivalent) intravenos	50 mg	0 - 50 mg**	100 mg	0 - 100 mg**	100 mg	50 - 100 mg***
Paracetamol (acetaminofen) oral	1000 mg					
Antihistaminice orale sau intravenoase	Difenhidramină 50 mg sau cetirizină 10 mg (sau echivalent)					
*Până la 13 perfuzii în LLC netratată anterior CLL; până la 7 perfuzii în LLC recidivantă						
**Doza de corticosteroid poate fi redusă sau omisă când se administrează perfuziile ulterioare, la latitudinea medicului, dacă nu a apărut nicio reacție adversă la medicament (RAM) asociată cu perfuzia la administrarea perfuziei(iilor) anterioară(e).						
*** Doza de corticosteroid poate fi redusă când se administrează perfuziile ulterioare, la latitudinea medicului, dacă nu a apărut nicio reacție adversă la medicament (RAM) asociată cu perfuzia la administrarea perfuziei(iilor) anterioară(e).						

Doze

LLC netratată anterior

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este:

- Ciclul 1: 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8
- Ciclurile ulterioare (până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri): 1000 mg în ziua 1 la fiecare 28 de zile.

Fiecare ciclu durează 28 zile. Numărătoarea începe din ziua 1 a ciclului.

Cel mai bun răspuns este un răspuns clinic care nu s-a îmbunătățit cu 3 cicluri de tratament suplimentare.

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este:

- Ciclul 1: 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8
- Ciclurile ulterioare (până la maximum 6 cicluri în total): 1000 mg în ziua 1 la fiecare 28 de zile.

Fiecare ciclu durează 28 zile. Numărătoarea începe din ziua 1 a ciclului.

LLC netratată anterior și LLC recidivantă

Prima perfuzie

Viteza inițială de administrare a Arzerra pentru prima perfuzie trebuie să fie de 12 ml/oră. În timpul perfuziei viteza trebuie crescută la fiecare 30 de minute până la maximum 400 ml/oră (vezi pct. 6.6). Dacă, pe durata perfuzării, se observă o RAM asociată perfuzării, a se vedea secțiunea „Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului după RAM asociate perfuzării” de mai jos.

Perfuziile ulterioare

Dacă perfuzia(iile) precedentă(e) se încheie fără să apară RAM severe asociate, perfuziile ulterioare pot fi inițiate la o viteză de 25 ml/oră care trebuie crescută la fiecare 30 de minute până la maximum 400 ml/oră (vezi pct. 6.6). Dacă, pe durata perfuzării se observă o RAM asociată perfuzării, a se vedea secțiunea „Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului după RAM asociate perfuzării” de mai jos.

Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului după RAM asociate perfuzării

În cazul unor RAM ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii odată ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția RAM, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteză standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublarea vitezei la fiecare 30 de minute).

În cazul unei RAM severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși creșterea vitezei la fiecare 30 de minute).

Administrarea Arzerra trebuie întreruptă definitiv la pacienții care dezvoltă o reacție anafilactică la medicament.

LLC refractară

Doza recomandată și schema de dozare este de 12 doze administrate după cum urmează:

- 300 mg în ziua 1, urmată la 1 săptămână de
- 2000 mg săptămânal pentru 7 doze (perfuziile 2 la 8), urmate la 4-5 săptămâni de
- 2000 mg la fiecare 28 zile pentru 4 doze (perfuziile 9 la 12)

Prima și a doua perfuzie

Viteza inițială de perfuzie pentru prima și a doua administrare de Arzerra trebuie să fie de 12 ml/oră. În timpul perfuziei viteza trebuie crescută la fiecare 30 de minute până la maximum 200 ml/oră (vezi pct. 6.6). Dacă, pe durata perfuzării, se observă o RAM asociată perfuzării, a se vedea secțiunea „Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului după RAM asociate perfuzării” de mai jos.

Perfuziile ulterioare

Dacă perfuzia(iile) precedentă(e) se încheie fără să apară RAM severe asociate, perfuziile ulterioare pot fi inițiate la o viteză de 25 ml/oră care trebuie crescută la fiecare 30 de minute până la maximum 400 ml/oră (vezi pct. 6.6). Dacă, pe durata perfuzării, se observă o RAM asociată perfuzării, a se vedea secțiunea „Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului după RAM asociate perfuzării” de mai jos.

Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului după RAM asociate perfuzării

În cazul unor RAM ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii odată ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția RAM, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublarea vitezei la fiecare 30 de minute).

În cazul unei RAM severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră odată ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși creșterea vitezei la fiecare 30 de minute).

Administrarea Arzerra trebuie întreruptă definitiv la pacienții care dezvoltă o reacție anafilactică la medicament.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Arzerra la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, utilizarea Arzerra la această populație de pacienți nu este recomandată.

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe semnificative legate de vârstă, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.1). Pe baza datelor de siguranță și eficacitate disponibile la vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu Arzerra la pacienți cu insuficiență renală. Nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei >30 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu Arzerra la pacienți cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite modificarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Arzerra se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții care apar în timpul perfuziei

Administrarea intravenoasă a ofatumumab a fost asociată cu reacții care apar în timpul perfuziei. Aceste reacții pot duce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului. Premedicația atenuează reacțiile care apar în timpul perfuziei, însă acestea pot totuși să apară, mai ales în timpul administrării primei perfuzii. Reacțiile care apar în timpul perfuziei pot include, dar nu sunt limitate la, evenimente anafilactoide, bronhospasm, evenimente cardiace (de exemplu ischemie miocardică / infarct, bradicardie), frisoane/tremurături, tuse, sindrom de eliberare a citokinelor, diaree, dispnee, fatigabilitate, eritem facial, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, greață, durere, edem pulmonar, prurit, pirexie, erupție cutanată tranzitorie și urticarie. În cazuri rare, aceste reacții pot duce la deces. Chiar și în cazul administrării premedicației după administrarea ofatumumab s-au raportat reacții severe, incluzând sindromul de eliberare a citokinelor. În caz de reacții severe în timpul perfuziei, administrarea Arzerra trebuie întreruptă imediat și se va iniția tratament simptomatic (vezi pct. 4.2).

Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea Arzerra trebuie întreruptă imediat și definitiv și trebuie inițiat tratament medicamentos adecvat.

Reacțiile care apar în timpul perfuziei se produc, cu precădere, în timpul primei perfuzii și tind să se reducă la perfuziile ulterioare. Pacienții cu antecedente de funcție pulmonară redusă pot avea un risc mai mare de complicații pulmonare din cauza reacțiilor severe și trebuie monitorizați atent în timpul administrării perfuziei cu Arzerra.

Sindromul de liză tumorală

La pacienții cu LLC cărora li se administrează Arzerra poate apărea sindromul de liză tumorală (SLT). Factorii de risc pentru SLT includ masa tumorală mare, concentrații crescute de celule circulante ($\geq 25000/\text{mm}^3$), hipovolemie, insuficiență renală, concentrații crescute ale acidului uric înainte de tratament și concentrații crescute ale lactatdehidrogenazei. Tratamentul SLT include corectarea tulburărilor electrolitice, monitorizarea funcției renale, menținerea echilibrului hidric și tratament suportiv.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) care au dus la deces au fost raportate la pacienți cu LLC la care s-a administrat tratament farmacologic cu medicamente citotoxice, inclusiv ofatumumab. Diagnosticul de LMP trebuie avut în vedere la orice pacient tratat cu Arzerra care raportează apariția *de novo* sau modificarea semnelor și simptomelor neurologice preexistente. Dacă se suspicionează diagnosticul de LMP, se va întrerupe administrarea Arzerra și se va avea în vedere consultarea pacientului de către un medic neurolog.

Vaccinări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii atenuate sau inactivate și capacitatea de a induce un răspuns primar sau anamnestic în timpul tratamentului cu ofatumumab nu au fost investigate. Răspunsul la vaccinare poate fi afectat atunci când numărul limfocitelor B este diminuat. Din cauza riscului de producere a infecțiilor, administrarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul și după tratamentul cu ofatumumab, până la normalizarea numărului de celule B. Se vor lua în considerare riscurile și beneficiile vaccinării pacienților în timpul tratamentului cu Arzerra.

Hepatită B

Infecția cu virusul hepatitic B (VHB) și reactivarea hepatitei B, în unele cazuri conducând la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, au apărut la pacienți la care se administrează medicamente clasificate ca anticorpi citolitici anti-CD20, incluzând Arzerra. Cazurile au fost raportate la pacienți pozitivi pentru antigenul de suprafață al virusului hepatitic B (AgHBs) și, de asemenea, la pacienți pozitivi pentru anticorpii față de antigenul central al virusului hepatitic B (anti-HBc), dar negativi pentru AgHBs. Reactivarea a apărut, de asemenea, la pacienți la care infecția cu hepatită B se vindecase (și anume AgHBs negativi, anti-HBc pozitivi și anticorpi față de antigenul de suprafață al virusului hepatitic B [anti-HBs] pozitivi).

Reactivarea hepatitei B este definită ca o creștere bruscă a replicării VHB, manifestată printr-o creștere rapidă a valorilor serice de ADN VHB sau prin detectarea AgHBs la o persoană care a fost anterior negativă pentru AgHBs și pozitivă pentru anticorpii anti-HBc. Reactivarea replicării VHB este deseori urmată de hepatită, și anume creșterea valorilor transaminazelor și, în cazuri severe, creșterea valorilor bilirubinei, insuficiență hepatică și deces. Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de infecție cu VHB prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Arzerra. În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), trebuie consultați medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B cu privire la supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB. Tratamentul cu Arzerra nu trebuie inițiat la pacienți care prezintă dovezi de infecție curentă cu VHB (AgHBs pozitivi) până când infecția nu a fost tratată în mod corespunzător.

Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Arzerra și timp de 6-12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Arzerra. Reactivarea hepatitei B a fost raportată timp de până la 12 luni în urma finalizării tratamentului. Întreruperea terapiei antivirale pentru VHB trebuie discutată cu medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B.

La pacienții la care s-a reactivat hepatita B în timpul tratamentului cu Arzerra, Arzerra și orice chimioterapie concomitentă trebuie întreruptă imediat, și administrat tratament adecvat. Există date insuficiente cu privire la siguranța reluării administrării Arzerra la pacienți la care s-a reactivat hepatita B. Reînceperea administrării Arzerra la care nu mai sunt semne de reactivare ale hepatitei B trebuie discutată cu medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B.

Boală cardiovasculară

Pacienții cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent. Se va întrerupe administrarea Arzerra la pacienții care prezintă aritmii cardiace grave sau care pun viața pacientului în pericol.

Efectul dozelor multiple de Arzerra asupra intervalului QTc a fost evaluat într-o analiză comasată a trei studii clinice cu design deschis, efectuat la pacienți cu LLC (N=85). În analiza comasată au fost observate creșteri de peste 5 msec în mediana/media intervalelor QT/QTc. Nu s-au detectat schimbări majore în media intervalului QTc (și anume >20 milisecunde). Niciunul dintre pacienți nu a avut o creștere a QTc la >500 msec. Nu s-a detectat nicio creștere a QTc dependentă de concentrație. Se recomandă monitorizarea electroliților, cum sunt potasiu și magneziu, înaintea și în timpul administrării ofatumumab. Anomaliile electrolitice trebuie corectate. Nu se cunoaște efectul ofatumumab la pacienții cu intervale QT prelungite (de exemplu dobândite sau congenitale).

Ocluzie intestinală

Ocluzia intestinală a fost raportată la pacienții la care s-a administrat terapie cu anticorpi monoclonali anti-CD20, inclusiv ofatumumab. Pacienții care prezintă dureri abdominale, în special la începutul tratamentului cu ofatumumab, vor fi evaluați și se va iniția tratament adecvat.

Monitorizarea rezultatelor analizelor de laborator

În timpul tratamentului cu ofatumumab au fost raportate citopenii, incluzând neutropenii prelungite și cu debut întârziat. Hemoleucograma completă, incluzând număratoarea neutrofilelor și a trombocitelor se vor efectua periodic în timpul tratamentului cu Arzerra și mai frecvent la pacienții care dezvoltă citopenii.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 34,8 mg pentru doza de 300 mg, sodiu 116 mg pentru doza de 1000 mg și sodiu 232 mg pentru doza de 2000 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși pentru ofatumumab există date specifice limitate privind interacțiunile, nu se cunosc interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alte medicamente. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între ofatumumab și fludarabină, ciclofosamidă, bendamustin, clorambucil sau metabolitul său activ, acidul fenilacetic mustard.

Tratamentul cu ofatumumab poate reduce eficacitatea vaccinurilor vii atenuate sau inactivate. De aceea, administrarea acestora concomitent cu ofatumumab va fi evitată. În cazul în care se consideră că administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile vaccinării pacienților în timpul tratamentului cu ofatumumab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Dat fiind că ofatumumab poate determina depleția celulelor B fetale, trebuie să se utilizeze metode contraceptive eficace (metode care determină o rată a sarcinilor mai mică de 1%) în timpul tratamentului cu Arzerra și timp de minimum 12 luni de la ultima doză de Arzerra. După această perioadă, planificarea unei sarcini, avându-se în vedere boala preexistentă, trebuie evaluată de medicul curant.

Sarcina

Ofatumumab poate determina depleția celulelor B fetale pe baza datelor din studiile la animale și a mecanismului său de acțiune (vezi pct. 5.1).

Nu există studii adecvate și bine controlate cu privire la utilizarea ofatumumab la gravide pentru o avertizare privind riscul asociat administrării medicamentului. Într-un studiu privind funcția de reproducere la animale, în care s-a administrat ofatumumab la maimuțele gestante, nu au fost observate teratogenitate sau toxicitate la mamă (vezi pct. 5.3). Ofatumumab nu trebuie utilizat la gravide, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Administrarea de vaccinuri vii la nou-născuți și copii mici, expuși la ofatumumab *in utero*, trebuie evitată până are loc regenerarea celulelor B (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Arzerra se elimină în laptele uman; cu toate acestea, IgG umană se excretă în laptele uman. Nu s-a stabilit siguranța administrării ofatumumab la om în timpul alăptării. La animale, nu a fost studiată eliminarea ofatumumab în lapte. Datele publicate sugerează faptul că alimentarea nou-născuților și sugarilor cu lapte uman nu are ca rezultat absorbția substanțială în circulație a acestor anticorpi de la mamă. Nu poate fi exclus riscul asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Arzerra și timp de 12 luni după tratamentul cu ofatumumab.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele ofatumumab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Arzerra asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pe baza farmacologiei ofatumumab, nu se pot anticipa efecte nefavorabile asupra acestui tip de activități. Atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a efectua activități care necesită abilități de raționament, motorii sau cognitive, se vor lua în considerare starea clinică a pacientului și profilul RAM ale ofatumumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul global de siguranță al ofatumumab se bazează pe datele obținute în studii clinice privind LLC efectuate la 1168 pacienți (vezi pct. 5.1). Acesta include 643 pacienți tratați cu ofatumumab în monoterapie (la pacienți cu LLC cu recăderi sau refractară) și 525 pacienți tratați cu ofatumumab în asociere cu chimioterapie (clorambucil sau bendamustin sau fludarabină și ciclofosfamidă).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu ofatumumab în monoterapie și cu ofatumumab în asociere cu chimioterapie sunt prezentate mai jos utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<u>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</u>	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator inferior (inclusiv pneumonie), infecții ale tractului respirator superior	Sepsis (inclusiv sepsis neutropenic și șoc septic), infecție cu virus herpetic, infecții ale tractului urinar	Infecție cu virusul hepatitic B și reactivare a hepatitei B, leucoencefalopatie multifocală progresivă	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie, anemie	Neutropenie febrilă, trombocitopenie, leucopenie	Agranulocitoză, coagulopatii, aplazie eritrocitară, limfopenie	

Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate*	Reacții anafilactice (inclusiv șoc anafilactic)*	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee*		
Tulburări metabolice și de nutriție			Sindrom de liză tumorală	
Tulburări cardiace		Tahicardie*	Bradicardie*	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială*, Hipertensiune arterială*		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*, tuse*	Bronhospasm*, disconfort toracic*, durere orofaringiană*, congestie nazală*	Edem pulmonar*, hipoxie	
Tulburări gastrointestinale	Greață*, diaree*		Ocluzia intestinului subțire	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii*	Urticarie*, prurit*, eritem facial*		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere de spate*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie*, fatigabilitate*	Sindrom de eliberare a citokinelor*, frisoane* (inclusiv tremurături), hiperhidroză*, fatigabilitate*		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție asociată perfuziei*		
*Aceste reacții adverse sunt probabil atribuite ofatumumabului în instalarea unei reacții adverse apărute în timpul perfuziei și apar, de obicei, după inițierea perfuziei sau în decurs de 24 ore după finalizarea perfuziei (vezi pct. 4.4).				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții care apar în timpul perfuziei

La cei 1168 pacienți care au administrat ofatumumab în studii clinice pentru LLC, cele mai frecvente RAM observate au fost reacții care apar în timpul perfuziei și care au avut loc la 711 pacienți (61%) (711/1168), în orice moment din timpul tratamentului. Majoritatea reacțiilor care au apărut în timpul perfuziei au fost de gradul 1 sau 2 de severitate. 7% dintre pacienți au avut reacții asociate perfuzării de gradul 3 sau mai mare, în orice moment din timpul tratamentului. 2% dintre reacțiile apărute în timpul perfuziei au dus la întreruperea tratamentului. Nu au fost cazuri de reacții letale apărute în timpul perfuziei (vezi pct. 4.4).

Infecții

Din cei 1168 pacienți cărora li s-a administrat ofatumumab în studii clinice privind LLC, 682 pacienți (58%) au prezentat o infecție. Acestea au inclus infecții bacteriene, virale și fungice. 268 (23%) din cei 1168 pacienți au avut infecții de gradul 3 sau mai mare. 65 (6%) din cei 1168 pacienți au avut o infecție letală.

Neutropenie

Din cei 1168 pacienți cărora li s-a administrat ofatumumab în studii clinice, 420 pacienți (36%) au prezentat un eveniment advers asociat cu o valoare redusă a neutrofilelor; 129 pacienți (11%) au prezentat un eveniment advers sever asociat cu o valoare redusă a neutrofilelor.

În studiul clinic pivot efectuat pentru LLC netratată (OMB110911; ofatumumab plus clorambucil la 217 pacienți, clorambucil în monoterapie la 227 pacienți), a fost raportată neutropenie prelungită (definită ca neutropenie de gradul 3 sau 4 nevindecată în 24 – 42 zile de la ultima doză din tratamentul studiat) la 41 de pacienți (9%) (23 de pacienți [11%] la care s-a administrat ofatumumab și clorambucil, 18 [8%] pacienți la care s-a administrat doar clorambucil). La nouă pacienți (4%) din grupul la care s-a administrat ofatumumab și clorambucil, precum și la trei pacienți din grupul la care s-a administrat doar clorambucil, s-a observat apariția unei neutropenii cu debut întârziat, (definită ca neutropenie de gradul 3 sau 4, care s-a instalat la cel puțin 42 de zile după ultimul tratament). În studiul pivot (OMB110913, ofatumumab plus fludarabină and ciclofosfamidă 181 pacienți; fludarabină și ciclofosfamidă 178 pacienți) efectuat la pacienții cu LLC recidivantă, a fost raportată neutropenie prelungită la 38 (11%) pacienți (18 pacienți [10%] tratați cu ofatumumab în asociere cu fludarabină și ciclofosfamidă comparativ cu 20 pacienți [11%] în brațul de tratament în care s-a administrat fludarabină și ciclofosfamidă). Treisprezece (7%) pacienți tratați cu ofatumumab în combinație cu fludarabină și ciclofosfamidă și 5 (3%) pacienți tratați cu fludarabină și ciclofosfamidă au prezentat neutropenie cu debut întârziat.

Boală cardiovasculară

Efectul dozelor multiple de Arzerra asupra intervalului QTc a fost evaluat într-o analiză comasată a trei studii clinice cu design deschis, efectuat la pacienți cu LLC (N=85). În analiza comasată au fost observate creșteri de peste 5 msec în mediana/media intervalelor QT/QTc. Nu s-au detectat schimbări majore în media intervalului QTc (și anume >20 milisecunde). Niciunul dintre pacienți nu a avut o creștere a QTc la >500 msec. Nu s-a detectat nicio creștere a QTc dependentă de concentrație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC10.

Mecanism de acțiune

Ofatumumab este un anticorp monoclonal uman (IgG1) care se leagă specific de un epitop distinct ce conține ambele domenii extracelulare (cu greutate moleculară mică și cu greutate moleculară mare) ale moleculei CD20. Molecula CD20 este o fosfoproteină transmembranară exprimată pe suprafața limfocitelor B din stadiul de pre-B până în stadiul limfocite B mature și pe celulele B tumorale. Tumorile cu celule B includ LLC (asociate în general cu niveluri mai scăzute ale expresiei CD20) și limfoamele non-Hodgkin (în cazul cărora >90% dintre tumori au niveluri mari ale expresiei CD20). Molecula CD20 nu se desprinde de pe suprafața celulară și nici nu este internalizată după legarea anticorpilor.

Legarea ofatumumab de epitopul membranal proximal al moleculei CD20 induce recrutarea și activarea căii complementului la nivelul suprafeței celulare, ducând la citotoxicitate dependentă de complement și ulterior la liza celulelor tumorale. S-a demonstrat că ofatumumab induce liză celulară semnificativă, cu niveluri crescute ale expresiei moleculelor de apărare ale complementului. S-a demonstrat, de asemenea, că ofatumumab induce liza celulară atât a celulelor cu expresie scăzută sau crescută a CD20, cât și a celulelor rezistente la rituximab. În plus, legarea ofatumumab permite recrutarea celulelor *natural killer*, facilitând inducția apoptozei celulare prin citotoxicitate mediată celular, anticorp-dependentă.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu malignități hematologice numărul limfocitelor B periferice a scăzut după prima perfuzie cu ofatumumab. La toți pacienții cu LLC, ofatumumab induce depleția rapidă și profundă a celulelor B, indiferent dacă este administrat în monoterapie sau în asociere.

Când ofatumumab a fost administrat în monoterapie la pacienții cu LLC refractară, scăderea mediană a numărului de limfocite B a fost de 22% după prima perfuzie și de 92% la a opta perfuzie administrată săptămânal. Numărul limfocitelor B periferice s-a menținut scăzut pe tot restul perioadei de tratament la majoritatea pacienților și a rămas sub valorile inițiale până la 15 luni de la administrarea ultimei doze la pacienții care au răspuns la tratament.

Când ofatumumab a fost administrat în asociere cu clorambucil la pacienții cu LLC netratată anterior, scăderile mediane ale numărului de limfocite B după primul ciclu de tratament și înainte de al șaselea ciclu de administrare lunară au fost de 94% și, respectiv >99%. La 6 luni de la administrarea ultimei doze, scăderile mediane ale numărului de limfocite B au fost >99%.

Când ofatumumab a fost administrat în asociere cu fludarabină și ciclofosfamidă la pacienții cu LLC recidivantă, scăderea mediană față de valoarea inițială a fost de 60% după prima perfuzie și depleția completă (100%) a fost atinsă după 4 cicluri.

Imunogenitate

În cazul proteinelor utilizate în scop terapeutic precum ofatumumab există un potențial de imunogenitate. În studiile clinice efectuate pentru LLC, probele de ser recoltate de la mai mult de 1000 pacienți au fost analizate pentru depistarea anticorpilor anti-ofatumumab în timpul tratamentului și la finalizarea acestuia, pe o perioadă de 8 săptămâni până la 2 ani. Au fost detectați anticorpi anti-ofatumumab la mai puțin de 0,5% dintre pacienții cu LLC după administrarea tratamentului cu ofatumumab.

LLC netratată anterior

Studiul OMB110911 (randomizat, cu design deschis, brațe paralele, multicentric) a evaluat eficacitatea Arzerra în asociere cu clorambucil comparativ cu monoterapia cu clorambucil la 447 pacienți cu LLC netratată anterior, care nu au fost eligibili pentru o terapie pe bază de fludarabină (de exemplu datorită vârstei înaintate sau prezenței comorbidităților), cu boală activă și indicație pentru tratament. Pacienților li s-a administrat fie Arzerra sub forma de perfuzii lunare intravenoase (ciclul 1: 300 mg în ziua 1 și 1000 mg în ziua 8; ciclurile ulterioare: 1000 mg în ziua 1 la fiecare 28 de zile) în asociere cu clorambucil (10 mg/m² administrat oral în zilele -7 la fiecare 28 de zile), fie doar clorambucil (10 mg/m² administrat oral în zilele 1-7 la fiecare 28 de zile). Pacienții au primit tratament pentru minimum 3 luni până la obținerea celui mai bun răspuns sau timp de până la maxim 12 cicluri. Media de vârstă a fost de 69 de ani (vârste cuprinse între 35 și 92 de ani), 27% dintre pacienți au avut vârste ≥75 ani, 63% au fost de sex masculin și 89% au fost de rasă caucaziană. Scorul mediu de evaluare a comorbidității în geriatrie (CIRS-G - *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*) a fost 9 și 31% dintre pacienți au avut CIRS-G >10. Clearance-ul median al creatininei, evaluat utilizând formula Cockcroft-Gault, a fost de 70 ml/minut și 48% dintre pacienți au avut un clearance al creatininei <70 ml/minut. În studiu au fost incluși pacienți cu un status de performanță ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) cuprins între 0 și 2, iar 91% dintre ei au avut un status de performanță ECOG 0 sau 1. La aproximativ 60% dintre pacienți s-au administrat 3-6 cicluri de Arzerra și la 32% s-au administrat 7-12 cicluri. Numărul median al ciclurilor efectuate la pacienți a fost de 6 (doza totală de Arzerra 6300 mg).

Criteriul final principal de evaluare a fost media de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) evaluată de către un Comitet Independent de evaluare (IRC - *Independent Review Committee*), utilizând reglementările National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) actualizate în 2008 de International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL). A fost evaluată, de asemenea, rata globală de răspuns (ORR - *overall response rate*), incluzând răspunsul complet (CR – *complete response*) de către un IRC utilizând reglementările din 2008 ale IWCLL.

Arzerra, în asociere cu clorambucil, a demonstrat o îmbunătățire a SFP medie semnificativă din punct de vedere statistic (71%) comparativ cu administrarea monoterapiei cu clorambucil (RR: 0,57; ÎI 95%: 0,45; 0,72) (vezi tabelul 1 și figura 1). Beneficiul adus de Arzerra în termeni de SFP a fost observat la toți pacienții, inclusiv la cei cu modificări ale parametrilor biologici (ca de exemplu deleția 7p sau 11q, non-mutații IGHV, β2M >3500 μg/l și expresia ZAP-70).

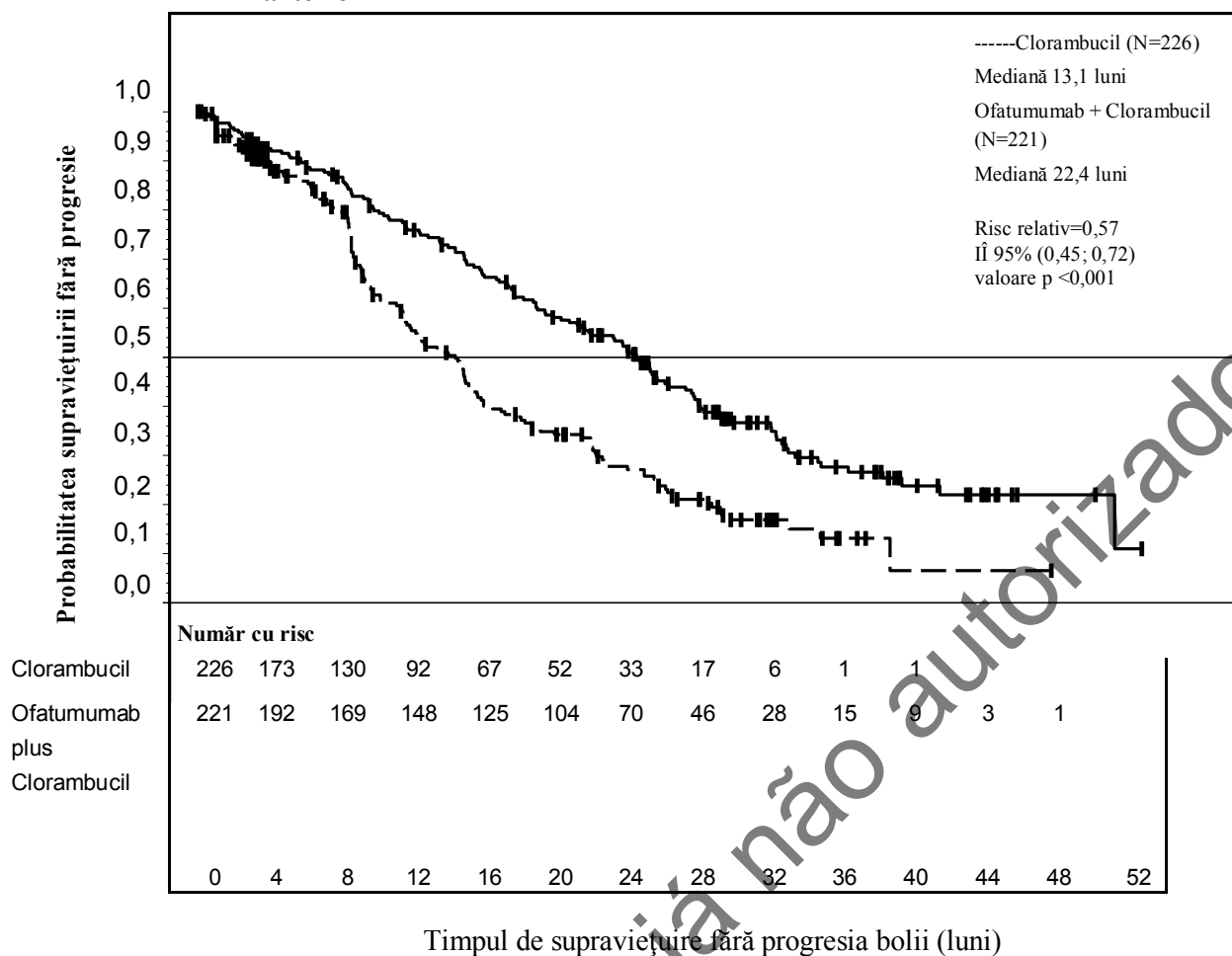
Tabelul 1. Rezumatul SFP (supraviețuirea fără progresia bolii) cu Arzerra în asociere cu clorambucil comparativ cu clorambucil în cazul LLC netratată anterior

Evaluarea primară-IRC și Analiza SFP a Subgrupurilor, luni	Clorambucil (N=226)	Arzerra și clorambucil (N=221)
Mediana, toți pacienții	13,1	22,4
ÎI 95%	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Risc relativ	0,57 (0,45; 0,72)	
Valoare p	p<0,001	
Vârstă ≥75 ani (n=119)	12,2	23,8
Comorbiditate 0 sau 1 (n=126)	10,9	23,0
Comorbiditate 2 sau mai mult (n=321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n=411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n=35)	7,9	20,9
CIRS-G ≤10 (n=310)	13,1	21,7
CIRS-G >10 (n=137)	12,2	23,2
CrCl <70 ml/minut (n=214)	10,9	23,1
CrCl ≥70 ml/minut (n=227)	14,5	22,1
Deleție 17p sau 11q (n=90)	7,9	13,6

Mutații IgVH ($\leq 98\%$) (n=177)	12,2	30,5
Non mutații IgVH ($>98\%$) (n=227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3500 \mu g/l$ (n=109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3500 \mu g/l$ (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 pozitiv (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermediar (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negativ (n=100)	13,8	25,6
Mutații IgVH și ZAP-70 negative (n=60)	10,5	NR
Mutații IgVH și ZAP-70 pozitive (n=35)	7,9	27,2
Non mutații IgVH și ZAP-70 negative (n=27)	16,7	16,2
Non mutații IgVH și ZAP-70 pozitive (n=122)	11,2	16,2
Abrevieri: $\beta 2M$ = Beta-2-microglobulina, $\hat{I}$ = Interval de Încredere, CIRS-G= Scorul de evaluare a comorbidității în geriatrie (<i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i>), LLC= Leucemie limfocitară cronică, CrCl= clearance-ul creatininei, ECOG= Grupul Estic de cooperare oncologică (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), IgVH= regiuni variabile ale lanțurilor grele de imunoglobuline (<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>), IRC= Comitet independent de evaluare (<i>Independent Review Committee</i>), N= număr, NR= Nu s-a atins, SEP= Supraviețuirea fără progresia bolii, ZAP-70= Protein kinaza 70 asociată lanțului zeta.		

Sunt disponibile date limitate pentru populația eterogenă non-caucaziană și pentru pacienți cu status de performanță ECOG 2.

Figura 1. Estimarea Kaplan-Meier a SFP evaluată de către IRC la pacienții cu LLC netratată anterior



Tabelul 2. Rezumatul obiectivelor secundare ale Arzerra în asociere cu clorambucil comparativ cu clorambucil în cazul LLC netratată anterior

Obiectivele secundare evaluate de către IRC	Clorambucil (N=226)	Arzerra și clorambucil (N=221)
ORR (%)	69	82
Î 95%	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
valoare P	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR cu MRD negativ (% din CR)	0	37
Durata medie a răspunsului, toți pacienții, luni	13,2	22,1
Î 95%	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
valoare P	p<0,001	
Abrevieri: Î= Interval de Încredere, LLC= Leucemie limfocitară cronică, CR= Răspuns Complet (<i>complete response</i>), IRC= Comitet Independent de Evaluare (<i>Independent Review Committee</i>), MRD= Boala Minimă Reziduală (<i>Minimal Residual Disease</i>), N= număr, ORR= Rata globală de răspuns (<i>Overall Response Rate</i>)		

Studiul OMB115991 a evaluat eficacitatea Arzerra în asociere cu bendamustină la 44 de pacienți cu LLC netratată anterior, care nu au fost considerați eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină. Pacienților li s-a administrat Arzerra sub formă de perfuzii intravenoase lunare (ciclul 1: 300 mg în ziua 1 și 1000 mg în ziua 8; ciclurile ulterioare: 1000 mg în ziua 1 la fiecare 28 de zile) în asociere cu bendamustină 90 mg/m² administrată intravenos în zilele 1 și 2 la fiecare 28 de zile. Pacienții au primit tratament până la maxim 6 cicluri. Numărul mediu al ciclurilor efectuate la pacienți a fost de 6 (doza totală de Arzerra 6300 mg).

Criteriul final principal de evaluare a fost rata globală de răspuns evaluată de către investigator conform reglementărilor din 2008 ale IWCLL.

Rezultatele acestui studiu au demonstrat că Arzerra în asociere cu bendamustină reprezintă o terapie eficientă, demonstrând o rată globală de răspuns de 95% (ÎI 95%: 85, 99) și un răspuns complet de 43%. La finalizarea tratamentului din studiu, mai mult de jumătate dintre pacienții (56%) care au obținut un răspuns complet au fost negativi pentru MRD.

Nu sunt disponibile date comparative între Arzerra administrat în asociere cu bendamustină sau cu clorambucil versus tratamentul pe bază de rituximab, ca de exemplu rituximab cu clorambucil. Prin urmare, nu se cunoaște beneficiul unei asemenea noi combinații versus un tratament pe bază de rituximab.

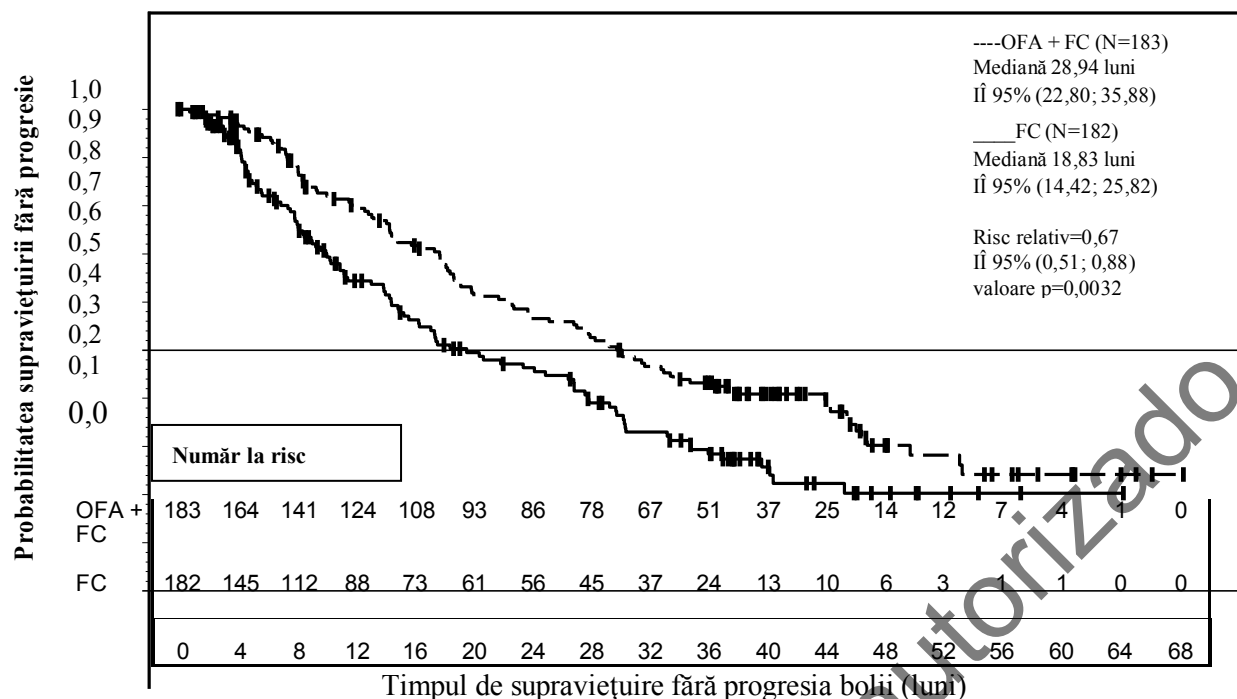
LLC recidivantă

Studiul OMB110913 (randomizat, deschis, cu brațe paralele, multicentric) a evaluat eficacitatea ofatumumab în asociere cu fludarabină și ciclofosamidă comparativ cu fludarabină și ciclofosamidă la 365 pacienți cu LLC recidivantă (definit ca un pacient cărui i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC și care a obținut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parțial(ă), dar care, după o perioadă de șase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii). Caracteristicile inițiale ale bolii și marker-ii de prognostic au fost echilibrați între brațele de tratament și reprezentative pentru populația cu LLC recidivantă. Vârsta mediană a pacienților a fost de 61 ani (interval: 32 la 90 ani, 7% au avut vârsta de 75 ani sau peste această vârstă), 60% au fost de sex masculin și 16%, 55% și 28% dintre pacienți erau în stadiul Binet A, B, respectiv C. Celor mai mulți dintre pacienți (81%) li s-au administrat 1-2 linii anterioare de tratament (dintre care la aproximativ 50% s-a administrat un tratament anterior) și la 21% dintre pacienți s-a administrat anterior rituximab. Scorul CIRS median a fost 7 (interval: 4 la 17), 36% dintre pacienți au avut CrCL <70 ml/minut, 93% dintre pacienți au avut ECOG 0 sau 1. Sunt disponibile date limitate la populația heterogenă, non-caucaziană, și la pacienții cu un scor al performanței ECOG 2.

Pacienților li s-a administrat ofatumumab sub formă de perfuzie intravenoasă (ciclul 1: 300 mg în ziua 1 și 1000 mg în ziua 8, cicluri ulterioare: 1000 mg în ziua 1 la interval de 28 zile). La aproximativ 90% dintre pacienți s-au administrat 3-6 cicluri de ofatumumab și 66% au finalizat 6 cicluri.

Obiectivul primar al supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP), evaluat de un comitet de analiză independent (CAI), în regim orb, utilizând recomandările actualizate (2008) ale Grupului de lucru sponsorizat de Institutul Național pentru Cancer (NCI-WG), a fost prelungit în brațul în care s-a administrat ofatumumab plus fludarabină-ciclofosamidă (OFA+FC) comparativ cu brațul în care s-a administrat fludarabină-ciclofosamidă (FC) (28,9 luni comparativ cu 18,8 luni; RR: 0,67; ÎI 95%: 0,51-0,88, p=0,0032), determinând o îmbunătățire cu 10 luni a SFP mediane (vezi Figura 2). SFP bazată pe evaluarea locală (investigator) a corespuns obiectivului primar și a determinat o îmbunătățire de ~11 luni a SFP mediane (OFA+FC 27,2 luni comparativ cu 16,8 luni pentru FC; RR=0,66 (ÎI 95%: 0,51, 0,85, p=0,0009).

Figura 2 Estimări Kaplan-Meier ale SFP în LLC recidivantă



Rata globală de răspuns (RGR) a fost, de asemenea, evaluată de un CAI, utilizând recomandările 2008 ale NCI-WG. RGR a fost mai mare pentru OFA+FC comparativ cu FC (84% comparativ cu 68%, $p=0,0003$). Timpul median până la tratamentul următor a fost mai lung pentru brațul OFA+FC comparativ cu FC (48,1 luni comparativ cu 40,1 luni; RR: 0,73; Î 95%: 0,51-1,05). Timpul median până la progresie a fost mai lung pentru brațul de tratament OFA+FC comparativ cu FC (42,1 luni comparativ cu 26,8 luni; RR: 0,63; Î 95%: 0,45-0,87).

Cu o urmărire mediană de aproximativ 34 luni, au fost raportate 67 decese (37%) în brațul de tratament OFA+FC și 69 decese (38%) în brațul de tratament FC. Rezultatele supraviețuirii globale au evidențiat un RR=0,78 (56,4 luni comparativ cu 45,8 luni pentru brațul OFA+FC comparativ cu brațul FC; Î 95%: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

LLC refractară

Arzerra a fost administrat în monoterapie la 223 de pacienți cu LLC refractară (studiul Hx-CD20-406). Vârsta mediană a pacienților a fost de 64 de ani (limite: între 41 și 87 ani), majoritatea au fost de sex masculin (73%) și caucazieni (96%). Pacienților li s-a administrat anterior un număr median de 5 terapii, incluzând rituximab (57%). Dintre acești 223 de pacienți, 95 pacienți au fost refractari la terapia cu fludarabină și alemtuzumab (caracterizați prin eșecul de a obține cel puțin un răspuns parțial la tratamentul cu fludarabină sau alemtuzumab sau prin progresia bolii după 6 luni de la ultima doză de fludarabină sau alemtuzumab). Informații citogenetice (FISH) de la momentul includerii în studiu au fost disponibile pentru 209 de pacienți. 36 de pacienți au avut cariotip normal și aberații cromozomiale au fost depistate la 174 pacienți; au existat 47 de pacienți cu deleție 17p, 73 de pacienți cu deleție 11q, 23 pacienți cu trisomie 12q și 31 pacienți la care deleția 13q era singura aberație cromozomială.

Rata globală de răspuns a fost de 49% la pacienții refractari la fludarabină și alemtuzumab (vezi tabelul 3 pentru rezumatul datelor de eficacitate din studiu). Pacienții la care s-a administrat terapie anterioară cu rituximab, fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente, au avut o rată de răspuns la tratamentul cu Arzerra similară celor la care nu s-a administrat tratament anterior cu rituximab.

Tabelul 3. Rezumatul răspunsului terapeutic la tratamentul cu Arzerra al pacienților cu LLC refractară

Criteriu final de evaluare (principal) ¹	Pacienți refractari la fludarabină și alemtuzumab n=95
Rata globală de răspuns Pacienți care au răspuns la tratament, n (%) Î 95,3% (%)	47 (49) 39, 60
Rata de răspuns la pacienții tratați anterior cu rituximab Pacienți care au răspuns la tratament, n (%) Î 95% (%)	25/56 (45) 31, 59
Rata de răspuns la pacienții cu anomalii cromozomiale deleție 17p Pacienți care au răspuns la tratament, n (%) Î 95% (%) deleție 11q Pacienți care au răspuns la tratament, n (%) Î 95% (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Supraviețuire totală mediană Luni Î 95%	13,9 9,9, 18,6
Supraviețuire fără progresia bolii Luni Î 95%	4,6 3,9, 6,3
Durata mediană a răspunsului Luni Î 95%	5,5 3,7, 7,2
Intervalul median până la administrarea următoarei terapii anti-LLC Luni Î 95%	8,5 7,2, 9,9
¹ Rata totală de răspuns a fost evaluată de către un Comitet Independent de evaluare a Răspunsului care a folosit Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al NCI (<i>National Cancer Institute Working Group</i> , NCIWG) ediția 1996.	

De asemenea, s-au demonstrat îmbunătățiri ale componentelor criteriilor de răspuns NCI-WG. Acestea au inclus îmbunătățiri asociate simptomelor constituționale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei (vezi tabelul 4).

Tabelul 4. Rezumatul îmbunătățirilor clinice cu durată de minimum 2 luni la pacienții refractari cu tulburări în momentul includerii în studiu

Criteriu final de evaluare a eficacității sau parametru hematologic ^a	Pacienți cu beneficiu/pacienți cu tulburări la momentul inițial (%)
	Pacienți refractari la fludarabină și alemtuzumab
Numărul limfocitelor Scădere $\geq 50\%$ Normalizare ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Dispariția completă a simptomelor constituționale ^b	21/47 (45)
Limfadenopatie ^c Îmbunătățire $\geq 50\%$ Dispariție completă	51/88 (58) 17/88 (19)
Splenomegalie Îmbunătățire $\geq 50\%$ Dispariție completă	27/47 (57) 23/47 (49)
Hepatomegalie Îmbunătățire $\geq 50\%$ Dispariție completă	14/24 (58) 11/24 (46)
Hemoglobină < 11 g/dl la momentul inițial până la > 11 g/dl ulterior	12/49 (24)
Numărul trombocitelor $\leq 100 \times 10^9/l$ la momentul inițial până la creștere $> 50\%$ sau $> 100 \times 10^9/l$ ulterior	19/50 (38)
Neutrofile $< 1 \times 10^9/l$ la momentul inițial până la $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Excluce vizitele la care au participat pacienții începând cu data primei transfuzii, a tratamentului cu eritropoietină sau a tratamentului cu factori de creștere. Pentru pacienții la care lipsesc datele referitoare la momentul inițial, datele de la ultimul screening/vizită neprogramată au fost extrapolate pentru momentul inițial. ^b Dispariția completă a simptomelor constituționale (febră, transpirații nocturne, fatigabilitate, scădere ponderală) definită ca prezența oricărui simptom la momentul inițial, urmată de dispariția acestuia. ^c Limfadenopatia măsurată prin suma produselor diametrelor maxime (SPD) evaluate prin examen fizic.	

Arzerra a fost administrat și unui grup de pacienți (n=112) cu limfadenopatie considerabilă (definită ca având cel puțin un ganglion > 5 cm) care erau și refractari la fludarabină. Rata globală de răspuns în acest grup a fost de 43% (ÎI 95,3%: 33, 53). Supraviețuirea medie fără progresie a bolii a fost de 5,5 luni (ÎI 95%: 4,6, 6,4) și supraviețuirea globală mediană a fost de 17,4 luni (ÎI 95%: 15,0, 24,0). Rata de răspuns în cazul pacienților care au urmat anterior tratament cu rituximab a fost de 38% (ÎI 95%: 23, 61). Acești pacienți au prezentat, de asemenea, o ameliorare clinică comparabilă cu cea a pacienților refractari atât la fludarabină cât și la alemtuzumab în ceea ce privește criteriile finale de evaluare a eficacității și parametrii hematologici detaliați mai sus.

În plus, un grup de pacienți (n=16) care erau intoleranți la/neeligibili pentru tratamentul cu fludarabină și/sau intoleranți la tratamentul cu alemtuzumab au fost tratați cu Arzerra. Rata totală de răspuns în acest grup a fost de 63% (ÎI 95,3%: 35, 85).

La pacienții cu LLC considerabilă refractară la fludarabină la care cel puțin 2 terapii anterioare au eșuat (n=122) a fost efectuat un studiu randomizat deschis, pe 2 brațe (OMB114242) pentru a compara monoterapia cu Arzerra (n=79) cu alegerea terapiei de către medic (n=43). Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic a criteriului final principal de evaluare a SFP evaluat de Comitetul Independent de evaluare (5,4 versus 3,6 luni, RR=0,79, p=0,27). SFP în brațul cu Arzerra administrat în monoterapie a fost comparabilă cu rezultatele observate cu Arzerra administrat în monoterapie în studiul Hx-CD20-406.

Un studiu de stabilire a intervalului de doze (Hx-CD20-402) a fost efectuat la 33 de pacienți cu LLC cu recăderi sau refractară. Vârsta mediană a pacienților a fost de 61 de ani (interval: între 27 și 82 de ani), majoritatea au fost de sex masculin (58%) și toți au fost caucazieni. Tratamentul cu Arzerra (administrat sub forma a 4 perfuzii săptămânale) a dus la o rată de răspuns obiectiv de 50% în grupul tratat cu doza cea mai mare (prima doză: 500 mg; a doua, a treia și a patra doză: 2000 mg) și a inclus 12 remisiuni parțiale și o remisiune parțială la nivelul ganglionilor. În grupul tratat cu doza cea mai mare, timpul median până la progresia bolii a fost de 15,6 săptămâni (ÎI 95%: 15; 22,6) în populația cu analiză completă și de 23 de săptămâni (ÎI: 20, 31) la pacienții cu răspuns terapeutic. Durata răspunsului a fost de 16 săptămâni (ÎI: 13; 19) și intervalul până la administrarea următoarei terapii anti-LLC a fost de 52,4 săptămâni (ÎI: 36,9 – neestimabilă).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Arzerra la toate subgrupele de copii și adolescenți în leucemia limfocitară cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Global, farmacocinetica ofatumumab a fost aceeași indiferent de indicații și indiferent dacă medicamentul a fost administrat în monoterapie sau în asocieră cu fludarabină și ciclofosfamidă sau clorambucil. Ofatumumab a avut o farmacocinetică non-liniară în funcție de scăderea clearance-ului în timp.

Absorbție

Arzerra se administrează în perfuzie intravenoasă; prin urmare, nu se poate discuta despre absorbție.

Distribuție

Ofatumumab are un volum mic de distribuție, valorile medii ale Vss variind de la 1,7 la 8,1 l în funcție de studiu, dozele administrate și numărul de perfuzii.

Metabolizare

Ofatumumab este o proteină a cărei cale metabolică anticipată constă în degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali de către enzimele proteolitice ubicuitare. Nu s-au efectuat studii clasice de biotransformare.

Eliminare

Ofatumumab este eliminat pe două căi: o cale independentă de țintă, ca și alte molecule IgG, și o cale mediată de țintă, care este corelată cu legarea de limfocitele B. După prima perfuzie cu ofatumumab s-a observat scăderea rapidă și susținută a numărului de limfocite B CD20⁺, care a dus la reducerea numărului de celule CD20⁺ disponibile pentru legarea anticorpului administrat în perfuziile ulterioare. Drept urmare, valorile clearance-ului ofatumumab au scăzut, iar valorile t_{1/2} au fost semnificativ mai mari după perfuziile ulterioare comparativ cu valorile după perfuzia inițială; în timpul perfuziilor săptămânale repetate, valorile ASC și C_{max} ale ofatumumab au crescut mai mult decât acumularea anticipată pe baza datelor de la prima perfuzie.

Parametri farmacocinetici principali ai ofatumumab administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente sunt sintetizați în Tabelul 5.

Tabelul 5 Parametrii farmacocinetici ai ofatumumab (medie geometrică)

Populație (tratament)	Schema de dozare	Ciclu ⁽¹⁾	C _{max} (μg/ml)	ASC (μg.h/ml)	Cl (ml/h)	t _½ (zile)
LLC refractară (ofatumumab)	Perfuzie 1 (300 mg)	Ciclul 1	61,4			
	2000 mg: 8 perfuzii săptămânal, urmate de 4 perfuzii lunar	A 12-a doză	827	166000	12,1	11,5
Pacienți netratați anterior (ofatumumab + clorambucil)	Perfuzie 1 (300 mg)	Ciclul 1	51,8	2620		
	Perfuzii lunare 1000 mg	Ciclul 4	285	65100	15,4	18,5
CLL recidivantă (ofatumumab + FC)	Perfuzie 1 (300 mg)	Ciclul 1	61,4	3560		
	1000 mg în ziua 8 din ciclul 1, urmată de perfuzii lunare 1000 mg	Ciclul 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Ciclul pentru care parametri farmacocinetici sunt prezentați în acest tabel.

C_{max}= concentrația maximă a ofatumumab la sfârșitul perfuziei, ASC= expunerea la ofatumumab în perioada de dozare, Cl= clearance-ul ofatumumab după doze multiple, T_½= înjumătățire plasmatică terminală

Numerele sunt rotunjite la trei cifre semnificative

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥65 ani)

O analiză farmacocinetică populațională, încrucișată, realizată la pacienți cu vârste între 21 și 87 de ani, nu a identificat vârsta drept un factor cu influență semnificativă asupra farmacocineticii ofatumumab.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la copii și adolescenți.

Sex

Sexul pacientului a avut doar un efect nesemnificativ (12%) asupra volumului central de distribuție al ofatumumab într-o analiză populațională a unui studiu încrucișat, valori mai mari ale C_{max} și ASC fiind observate la femei (48% dintre pacienții din această analiză au fost de sex masculin și 52% de sex feminin); aceste efecte nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic și nu se recomandă ajustarea dozelor.

Insuficiență renală

Clearance-ul creatininei calculat la momentul inițial nu a fost identificat drept factor cu influență semnificativă asupra farmacocineticii ofatumumab într-o analiză populațională încrucișată la pacienți cu valori calculate ale clearance-ului creatininei variind între 26 și 287 ml/minut. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei >30 ml/minut). Există date farmacocinetice limitate referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii formale pentru a evalua efectul insuficienței hepatice. Moleculele de IgG1, cum este și ofatumumab, sunt catabolizate de enzime proteolitice ubicuitare, care nu se găsesc doar la nivelul țesutului hepatic; de aceea, este puțin probabil ca afectarea funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării ofatumumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

La maimuțe, administrarea intravenoasă și subcutanată a dus la scăderea anticității a numărului de limfocite B din țesuturile periferice și limfoide, fără efecte toxice asociate. După cum era de așteptat, s-a observat reducerea răspunsului imun umoral de tip IgG la hemocianina de *Limulus* (KLH, *keyhole limpet haemocyanin*), dar nu au existat efecte asupra răspunsului de hipersensibilitate întârziată. La câteva animale s-a constatat distrucția accentuată a eritrocitelor, cel mai probabil ca rezultat al legării de suprafața eritrocitelor a anticorpilor simieni anti-medicament. Creșterea corespunzătoare a numărului de reticulocite observată la maimuțe a sugerat existența unui răspuns regenerativ la nivelul măduvei hematogene.

Administrarea intravenoasă a ofatumumab la femele gestante de maimuțe cynomolgus în doză de 100 mg/kg o dată pe săptămână între ziua 20 și 50 a gestației nu a indus toxicitate sau teratogenitate maternă sau fetală. La sfârșitul organogenezei (ziua 48 de gestație), expunerea la ofatumumab (ASC_{inf}) a corespuns la 0,46 până la de 3,6 ori expunerea umană după a opta perfuzie a dozei maxime recomandate la om (DMRO) de 2000 mg. În ziua 100 a gestației, depleția celulelor B corelată cu activitatea farmacologică a ofatumumab a fost observată în sângele din cordonul ombilical și țesuturile splenice fetale. Volumul splenic a scăzut cu aproximativ 15% în grupa în care s-a administrat doza mică și cu aproximativ 30% în care s-a administrat doza mare, comparativ cu valorile de control. Nu au fost efectuate studii de dezvoltare pre- și postnatală. Ca urmare, recuperarea în perioada postnatală nu a putut fi demonstrată.

Deoarece ofatumumab este un anticorp monoclonal, nu au fost efectuate studii de genotoxicitate și de carcinogenicitate cu ofatumumab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Arginină
Acetat de sodiu (E262)
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E433)
Edetat disodic (E386)
Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon

3 ani.

Soluție diluată perfuzabilă

Stabilitatea fizico-chimică după diluare a fost demonstrată pentru un interval de 48 de ore la temperatura camerei (sub 25°C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la 28°C, cu excepția situațiilor în care reconstituirea/diluarea s-a realizat în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă incoloră tip I închis cu dop din cauciuc bromobutlic și sigiliu de aluminiu, care conține 5 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Arzerra este disponibil în ambalaje cu 3 flacoane.

Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă incoloră tip I închis cu dop din cauciuc bromobutlic și capsă din aluminiu, conținând 50 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Arzerra este disponibil în ambalaje cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Diluție

Arzerra concentrat pentru soluție perfuzabilă nu conține conservant; de aceea, diluarea se va realiza în condiții de asepsie. Soluția diluată pentru perfuzie trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare. Orice medicament neutilizat după acest interval trebuie aruncat.

Înainte de a dilua Arzerra

Înainte de diluare, concentratul Arzerra trebuie inspectat vizual pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Ofatumumab este o soluție incoloră până la slab gălbuie. A nu se folosi concentratul Arzerra în cazul în care există modificări de culoare.

A nu se agita flaconul de ofatumumab în vederea acestei inspectări.

Diluarea soluției perfuzabile

Concentratul Arzerra trebuie diluat în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (ser fiziologic) înainte de administrare, în condiții aseptice.

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Doza de 300 mg – Se vor folosi 3 flacoane (în total 15 ml, 5 ml per flacon):

- Se extrag și se aruncă 15 ml dintr-o pungă de 1000 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Se extrag 5 ml de ofatumumab din fiecare dintre cele 3 flacoane și se injectează în punga de 1000 ml;
- A nu se agita; soluția diluată se va omogeniza întorcând cu grijă flaconul invers.

Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Doza de 1000 mg: Se va folosi 1 flacon (în total 50 ml, 50 ml per flacon)

- Se extrag și se aruncă 50 ml dintr-o pungă de 1000 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Se extrag 50 ml de ofatumumab din flacon și se injectează în punga de 1000 ml;
- A nu se agita; soluția diluată se va omogeniza întorcând cu grijă flaconul invers.

Doza de 2000 mg: Se vor folosi 2 flacoane (în total 100 ml, 50 ml per flacon)

- Se extrag și se aruncă 100 ml dintr-o pungă de 1000 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Se extrag 50 ml de ofatumumab din fiecare dintre cele 2 flacoane și se injectează în punga de 1000 ml;
- A nu se agita; soluția diluată se va omogeniza întorcând cu grijă flaconul invers.

Administrarea soluției diluate

Arzerra nu se administrează în *bolus* intravenos. Se va administra utilizând o pompă de perfuzie.

Perfuzia trebuie administrată în decurs de 24 de ore după preparare. Orice medicament neutilizat după acest interval trebuie aruncat.

Arzerra nu trebuie amestecat cu sau administrat în perfuzie cu alte medicamente sau soluții pentru administrare intravenoasă. Pentru a evita aceste situații, înainte și după administrarea ofatumumab se va spăla linia de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

LLC netratată anterior și LCC recidivantă

Prima perfuzie se va administra pe durata a 4,5 ore (vezi pct. 4.2), folosind o linie i.v. periferică sau un cateter permanent, conform schemei de mai jos:

Dacă prima perfuzie s-a încheiat fără să apară vreo reacție adversă severă, perfuziile rămase de 1000 mg trebuie administrate pe durata a 4 ore (vezi pct. 4.2), folosind o linie i.v. periferică sau un cateter permanent, conform schemei de mai jos. Dacă se observă orice reacții adverse asociate perfuzării, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută după ce starea pacientului este stabilizată (vezi pct. 4.2 pentru mai multe informații).

Schema de perfuzare

Perioada de timp după începerea perfuzării (minute)	Perfuzia 1	Perfuzii ulterioare*
	Rata de perfuzare (ml/oră)	Rata de perfuzare (ml/oră)
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

*Dacă perfuzia anterioară a fost finalizată fără RAM severe asociate perfuziei. Dacă se observă RAM asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută când starea pacientului este stabilă (vezi pct. 4.2 din RCP).

LLC refractară

Prima și a doua perfuzie se vor administra pe durata a 6,5 ore (vezi pct. 4.2), folosind o linie i.v. periferică sau un cateter permanent, conform schemei de mai jos:

Dacă a doua perfuzie s-a încheiat fără să apară vreo reacție adversă severă, perfuziile rămase (3-12) trebuie administrate pe durata a 4 ore (vezi pct. 4.2), folosind o linie i.v. periferică sau un cateter permanent, conform schemei de mai jos. Dacă se observă orice reacții adverse asociate perfuzării, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută după ce starea pacientului este stabilizată (vezi pct. 4.2 pentru mai multe informații).

Schema de perfuzare

Perioada de timp după începerea perfuzării (minute)	Perfuziile 1 și 2	Perfuziile 3* până la 12
	Rata de perfuzare (ml/oră)	Rata de perfuzare (ml/oră)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Dacă perfuzia anterioară a fost finalizată fără RAM severe asociate perfuziei. Dacă se observă RAM asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută când starea pacientului este stabilă (vezi pct. 4.2).

Dacă se observă vreo reacție adversă, se va reduce viteza de administrare a perfuziei (vezi pct. 4.2).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/10/625/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 februarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP trebuie să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamento já não autorizado

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
ofatumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține ofatumumab 20 mg.
Fiecare flacon conține ofatumumab 100 mg în 5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: arginină, acetat de sodiu (E262), clorură de sodiu, polisorbata 80 (E433), edetat disodic (E386), acid clorhidric (E507), apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

100 mg/5 ml

3 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/10/625/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arzerra 100 mg concentrat steril
ofatumumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
ofatumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține ofatumumab 20 mg.
Fiecare flacon conține ofatumumab 1000 mg în 50 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: arginină, acetat de sodiu (E262), clorură de sodiu, polisorbit 80 (E433), edetat disodic (E386), acid clorhidric (E507), apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1000 mg/50 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/625/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arzerra 1000 mg concentrat steril
ofatumumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1000 mg/50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamento já não autorizado

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

ofatumumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Arzerra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Arzerra
3. Cum se administrează Arzerra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Arzerra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Arzerra și pentru ce se utilizează

Arzerra conține ofatumumab, care aparține unui grup de medicamente numite anticorpi monoclonali.

Arzerra este folosit pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC). LLC este o formă de cancer al sângelui care afectează un tip de globule albe din sânge denumite limfocite. Limfocitele se înmulțesc prea repede și au o durată de viață prea lungă, de aceea în sângele dumneavoastră vor circula mult prea multe limfocite. Boala poate afecta și alte organe din corp. Anticorpusul din Arzerra recunoaște o substanță de pe suprafața limfocitelor și provoacă distrugerea acestora.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Arzerra

Nu trebuie să vi se administreze Arzerra:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la ofatumumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care considerați că vă aflați în această situație.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Arzerra, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă ați avut **probleme cu inima**,
- dacă aveți **boli de plămâni**.

Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care considerați că oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de controale medicale suplimentare în timpul tratamentului cu Arzerra.

Medicul dumneavoastră vă poate testa cantitatea de electroliți din sânge, cum ar fi magneziu și potasiu din sânge înaintea și în timpul tratamentului cu Arzerra. Medicul dumneavoastră vă poate trata dacă este identificat orice dezechilibru electrolitic.

Vaccinarea și Arzerra

În cazul în care vă vaccinați, spuneți medicului dumneavoastră sau persoanei care vă administrează vaccinul că sunteți sub tratament cu Arzerra. Este posibil ca răspunsul dumneavoastră la vaccin să fie redus și să nu beneficiați de protecție completă.

Hepatită B

Înainte de începerea tratamentului cu Arzerra trebuie să fiți testat pentru hepatita B (o boală de ficat). Dacă ați avut hepatită B, Arzerra poate determina reactivarea acesteia. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze un medicament antiviral adecvat pentru a preveni această problemă.

Dacă aveți sau ați avut hepatită B, **spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Arzerra.**

Reacții care apar în timpul perfuziei

Medicamentele de acest tip (anticorpi monoclonali) pot cauza reacții în timpul administrării perfuziei atunci când sunt injectate în organism. Vi se vor administra medicamente precum antihistaminice, corticosteroizi sau analgezice pentru a diminua astfel de reacții. Vezi și punctul 4, „Reacții adverse posibile”.

În cazul în care considerați că ați avut o astfel de reacție în trecut, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Arzerra.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), o afecțiune gravă a creierului și care pune viața în pericol, a fost raportată în cazul medicamentelor precum Arzerra. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți pierderi de memorie, tulburări ale gândirii, dificultate la mers sau pierderi ale vederii. Dacă ați avut aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Arzerra, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă apar orice modificări ale acestor simptome.

Obstrucție intestinală

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați constipație, abdomen umflat sau durere abdominală. Acestea pot fi simptome ale unui blocaj la nivelul intestinelor, mai ales în primele stadii ale tratamentului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu se cunoaște dacă Arzerra acționează în cazul copiilor și adolescenților. Prin urmare nu se recomandă utilizarea Arzerra la copii și adolescenți.

Arzerra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele din plante și medicamentele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

De regulă, nu se recomandă administrarea Arzerra în timpul sarcinii.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va evalua beneficiul pentru dumneavoastră și riscul pentru copil în cazul administrării Arzerra în timpul sarcinii.
- Utilizați o metodă contraceptivă eficientă pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Arzerra și încă cel puțin 12 luni după ultima doză de Arzerra. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări dacă intenționați să deveniți gravidă după această perioadă.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Arzerra, spuneți medicului dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă substanțele din Arzerra trec în laptele matern. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Arzerra și încă 12 luni după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Arzerra să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Arzerra conține sodiu

Arzerra conține sodiu 34,8 mg pentru fiecare doză de 300 mg, 116 mg sodiu pentru fiecare doză de 1000 mg și sodiu 232 mg pentru fiecare doză de 2000 mg. Trebuie să țineți cont de acest aspect dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum să utilizați Arzerra

Dacă aveți întrebări cu privire la utilizarea Arzerra, discutați cu medicul sau asistenta medicală care vă administrează perfuzia.

Doza uzuală

Doza uzuală de Arzerra pentru prima perfuzie este de 300 mg. Această doză va fi crescută, de regulă la 1000 mg sau la 2000 mg, la perfuziile următoare.

Cum se administrează

Arzerra se administrează într-o venă (intravenos) sub formă de perfuzie cu durată de câteva ore.

Dacă anterior nu ați fost tratat pentru LLC vi se vor administra maxim 13 perfuzii. Vi se va administra o perfuzie inițială, iar după 7 zile vi se va administra a doua perfuzie. Restul perfuziilor vă vor fi administrate o dată pe lună timp de 11 luni.

Dacă anterior ați fost tratat pentru LLC, dar boala reapare, vi se va administra un număr maxim de 7 perfuzii. Vi se va administra o perfuzie inițială, urmată de o a doua perfuzie la un interval de șapte zile. Perfuziile rămase vă vor fi administrate o dată pe lună, timp de până la 6 luni.

Dacă ați fost tratat anterior pentru LLC, în mod normal vi se vor administra 12 perfuzii. Vi se va administra o perfuzie o dată pe săptămână timp de opt săptămâni. Apoi va urma o pauză de patru sau cinci săptămâni. Restul perfuziilor vor fi administrate o dată pe lună timp de patru luni.

Medicamente administrate înainte de fiecare perfuzie

Înainte de fiecare perfuzie cu Arzerra vi se va administra **premedicație** – medicamente care au scopul de a reduce reacțiile din timpul perfuziei. Aceste medicamente pot include antihistaminice, corticosteroizi și analgezice. Veți fi examinat cu atenție și, în cazul în care apare vreo reacție, aceasta va fi tratată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții în timpul perfuziei

Medicamentele de acest tip (anticorpi monoclonali) pot cauza reacții în timpul perfuzării, care uneori sunt severe, și pot cauza decesul. Cel mai probabil acestea apar în timpul primei perfuzii.

Simptome foarte frecvente ale reacțiilor în timpul perfuzării (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de rău (greață)
- creștere a temperaturii corporale
- erupție trecătoare pe piele
- lipsă de aer, tuse
- diaree
- lipsă de energie

Simptome frecvente ale reacțiilor în timpul perfuzării (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții alergice, uneori severe, în care simptomele au inclus erupții trecătoare pe piele, în relief, însoțite de mâncărime (blânde), cu umflarea feței sau a gurii (angioedem), care determină dificultăți de respirație și colaps
- dificultăți de respirație, scurtarea respirației, senzație de presiune în piept, tuse
- tensiune arterială mică (poate cauza amețea atunci când vă ridicați în picioare)
- înroșire a feței
- transpirație excesivă
- tremurături sau frisoane
- bătăi rapide ale inimii
- durere de cap
- dureri de spate
- tensiune arterială mare
- durere sau iritație în gât
- nas înfundat.

Simptome mai puțin frecvente ale reacțiilor în timpul perfuzării (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic, unde simptomele includ lipsă de aer sau dificultate de respirație, respirație șuierătoare sau tuse, senzație de amețea, amețeli, modificări ale nivelului de conștiență, hipotensiune arterială, cu sau fără mâncărime ușoară generalizată, înroșirea pielii, umflarea feței și/sau gâtului, decolorarea în albastru a buzelor, limbii sau pielii
- lichid în plămâni (edem pulmonar) care cauzează lipsă de aer
- încetinire a bătăilor inimii
- decolorarea în albastru a buzelor și extremităților (simptome posibile ale hipoxiei).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți vreunul din aceste simptome.

Alte reacții adverse posibile

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii, cauzate de infecții
- febră, tuse, dificultate la respirație, respirație șuierătoare, simptome posibile ale unor infecții ale plămânilor sau căilor respiratorii (tract respirator), inclusiv pneumonie
- durere în gât, senzație de presiune sau durere la nivelul obrazilor și frunții, infecții ale urechii, nasului sau gâtului

Reacții adverse foarte frecvente care pot fi depistate la analizele de sânge:

- număr scăzut de globule albe în sânge (neutropenie)
- număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10 persoane**:

- febră sau, alternativ, o temperatură foarte scăzută a corpului, durere în piept, scurtarea respirației sau respirație rapidă, tremurături, frisoane, confuzie, amețeli, volum scăzut de urină și puls rapid (simptome posibile ale infecției urinare)
- dificultate și durere la urinare, senzație exagerată de nevoie de urinare, infecții ale tractului urinar
- zona zoster, herpes simplex (simptome posibile ale infecției cu virusul herpes care pot fi severe).

Reacții adverse frecvente care pot fi depistate la analizele de sânge:

- număr scăzut de trombocite în sânge (celule care ajută la coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane**:

- ocluzie intestinală, care s-ar putea manifesta ca o durere de stomac.
 - Dacă aveți dureri de stomac persistente, **adresați-vă cât mai curând medicului dumneavoastră.**
- îngălbenirea pielii și ochilor, greață, pierderea apetitului alimentar, urină închisă la culoare (simptome posibile ale unei infecții sau reactivarea virusului hepatitei B)
- pierderea memoriei, probleme de gândire și dificultate la mers sau pierderea vederii (simptome posibile ale leucoencefalopatiei multifocale progresive)
- creștere a concentrației de potasiu, fosfat și acid uric în sânge care poate determina probleme ale rinichilor (sindrom de liză tumorală)
Simptomele acestei afecțiuni includ:
 - producerea unei cantități mai mici de urină decât în mod obișnuit
 - spasme musculare.Dacă observați aceste simptome, **adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot fi depistate la analizele de sânge:

- probleme de coagulare a sângelui
- măduva osoasă nu mai produce suficiente globule roșii sau albe

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Arzerra

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra soluția diluată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și a se utiliza în decurs de 24 de ore.

A se arunca orice soluție perfuzabilă neutilizată după 24 de ore de la preparare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Arzerra

- Substanța activă este ofatumumab. Un ml de concentrat conține ofatumumab 20 mg.
- Celelalte componente sunt arginină, acetat de sodiu (E262), clorură de sodiu, polisorbit 80 (E433), edetat disodic (E386), acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile (vezi „Arzerra conține sodiu” la pct. 2).

Cum arată Arzerra și conținutul ambalajului

Arzerra este un concentrat pentru soluție perfuzabilă incolor până la slab gălbui.

Arzerra 100 mg este disponibilă într-un ambalaj care conține 3 flacoane. Fiecare flacon din sticlă este închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu de aluminiu, și conține 5 ml de concentrat (100 mg de ofatumumab).

Arzerra 1000 mg este disponibilă într-un ambalaj care conține 1 flacon. Fiecare flacon din sticlă este închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu de aluminiu, și conține 50 ml de concentrat (1000 mg de ofatumumab).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

Fabricantul

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Marea Britanie
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Marea Britanie
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

1) Înainte de a dilua Arzerra

Înainte de diluare, concentratul Arzerra trebuie inspectat vizual pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Ofatumumab trebuie să fie o soluție incoloră până la slab gălbuie. A nu se folosi concentratul Arzerra în cazul în care există modificări de culoare.

A nu se agita flaconul de ofatumumab în vederea acestei inspectări.

2) Diluarea soluției pentru perfuzie

Înainte de administrare, concentratul Arzerra trebuie diluat în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), în condiții de asepsie.

Doza de 300 mg – Se vor folosi trei flacoane x 100 mg/5 ml (în total 15 ml, 5 ml per flacon):

- Se extrag și se aruncă 15 ml dintr-o pungă de 1000 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Se extrag 5 ml de ofatumumab din fiecare dintre cele trei flacoane a câte 100 mg și se injectează în punca de 1000 ml;
- A nu se agita, soluția diluată se va omogeniza întorcând cu grijă flaconul invers.

Doza de 1000 mg - Se va folosi un flacon x 1000 mg/50 ml (în total 50 ml, 50 ml per flacon):

- Se extrag și se aruncă 50 ml dintr-o pungă de 1000 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Se extrag 50 ml de ofatumumab din flaconul cu concentrația de 1000 mg și se injectează în punca de 1000 ml;
- A nu se agita, soluția diluată se va omogeniza întorcând cu grijă flaconul invers.

Doza de 2000 mg - Se vor folosi două flacoane x 1000 mg/50 ml (în total 100 ml, 50 ml per flacon):

- Se extrag și se aruncă 100 ml dintr-o pungă de 1000 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- Se extrag 50 ml de ofatumumab din fiecare dintre cele două flacoane a câte 1000 mg și se injectează în punca de 1000 ml;
- A nu se agita, soluția diluată se va omogeniza întorcând cu grijă flaconul invers.

3) Administrarea soluției diluate

Arzerra nu trebuie administrat intravenos în bolus. Se va administra utilizând o pompă de perfuzie.

Perfuzia trebuie efectuată în decurs de 24 de ore după preparare. Soluția neutilizată după acest interval trebuie aruncată.

Arzerra nu trebuie amestecat cu sau administrat în perfuzie cu alte medicamente sau soluții pentru administrare intravenoasă. Pentru a evita aceste situații, înainte și după administrarea ofatumumab se va spăla linia de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

LLC netratată anterior și LLC recidivantă:

Prima perfuzie se va administra pe durata a 4,5 ore (vezi pct. 4.2 din RCP), folosind o linie i.v. periferică sau un cateter permanent, conform schemei de mai jos:

Dacă prima perfuzie s-a încheiat fără să apară vreo reacție adversă severă, perfuziile rămase de 1000 mg trebuie administrate pe durata a 4 ore (vezi pct. 4.2 din RCP), folosind o linie i.v. periferică sau un cateter permanent, conform schemei de mai jos. Dacă se observă orice reacții adverse asociate perfuzării, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută după ce starea pacientului este stabilizată (vezi pct. 4.2 din RCP).

Schema de perfuzare

Perioada de timp după începerea perfuzării (minute)	Perfuzia 1	Perfuzii ulterioare*
	Rata de perfuzare (ml/oră)	Rata de perfuzare (ml/oră)
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

*Dacă perfuzia anterioară a fost finalizată fără RAM severe asociate perfuziei. Dacă se observă RAM asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută când starea pacientului este stabilă (vezi pct. 4.2 din RCP).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

LLC refractară:

Prima și a doua perfuzie se vor administra pe durata a 6,5 ore (vezi pct. 4.2 din RCP), prin intermediul unei linii i.v. periferice sau printr-un cateter permanent, conform schemei de mai jos:

În cazul în care a doua perfuzie a fost administrată fără să apară vreo reacție adversă severă, perfuziile rămase (3-12) trebuie administrate pe durata a 4 ore (vezi pct. 4.2 din RCP), prin intermediul unei linii i.v. periferice sau printr-un cateter permanent, conform schemei de mai jos. Dacă se observă orice reacții adverse asociate perfuzării, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută după ce starea pacientului este stabilizată (vezi pct. 4.2 din RCP).

Schema de perfuzare

Perioada de timp după începerea perfuzării (minute)	Perfuziile 1 și 2	Perfuziile 3* până la 12
	Rata de perfuzare (ml/oră)	Rata de perfuzare (ml/oră)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Dacă perfuzia anterioară a fost finalizată fără RAM severe asociate perfuziei. Dacă se observă RAM asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută când starea pacientului este stabilă (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.