

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Arzerra 100 mg infúzny koncentrát  
Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg ofatumumabu.

Arzerra 100 mg infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg ofatumumabu v 5 ml.

Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg ofatumumabu v 50 ml.

Ofatumumab je ľudská monoklonálna protilátka vyrobená v rekombinantnej mysacej bunkovej línii (NS0).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 34,8 mg sodíka v 300 mg dávke, 116 mg sodíka v 1000 mg dávke a 232 mg sodíka v 2000 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až opaleskujúca, bezfarebná až svetložltá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Predtým neliečená chronická lymfocytová leukémia (CLL)

Arzerra v kombinácii s chlorambucilom alebo bendamustínom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí nepodstúpili predchádzajúcu liečbu a ktorí nie sú vhodní na liečbu založenú na fludarabíne.

Ďalšie informácie, pozri časť 5.1.

Recidivujúca CLL

Arzerra v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcou CLL.

Ďalšie informácie, pozri časť 5.1.

## Refraktérna CLL

Arzerra je indikovaná na liečbu CLL u dospelých pacientov, ktorí sú refraktérni na liečbu fludarabínom a alemtuzumabom.

Ďalšie informácie, pozri časť 5.1.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Arzerra sa má podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov a v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletne resuscitačné vybavenie.

#### Monitorovanie

Pacienti majú byť počas podávania ofatumumabu pozorne sledovaní kvôli vzniku reakcií súvisiacich s podaním infúzie vrátane syndrómu v dôsledku uvoľnenia cytokínov, najmä počas prvej infúzie.

#### Premedikácia

Pacienti majú dostať ako premedikáciu nasledujúce lieky 30 minút až 2 hodiny pred každou infúziou Arzerry podľa nasledujúcich schém dávkovania:

#### Schéma premedikácie pre Arzerru

|                                                                                                                                                                                                                                                                      | Predtým neliečená CLL alebo recidivujúca CLL                 |              | Refraktérna CLL |               |        |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------|--------|-----------------|
| Poradie infúzie                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 a 2                                                        | 3 až n*      | 1 a 2           | 3 až 8        | 9      | 10 až 12        |
| Intravenózne kortikosteroid (prednizolón alebo ekvivalent)                                                                                                                                                                                                           | 50 mg                                                        | 0 až 50 mg** | 100 mg          | 0 až 100 mg** | 100 mg | 50 až 100 mg*** |
| Perorálny paracetamol (acetaminofén)                                                                                                                                                                                                                                 | 1000 mg                                                      |              |                 |               |        |                 |
| Perorálne alebo intravenózne antihistaminikum                                                                                                                                                                                                                        | Difenhydramín 50 mg alebo cetirizín 10 mg (alebo ekvivalent) |              |                 |               |        |                 |
| *Až do 13 infúzií pri predtým neliečenej CLL; až do 7 infúzií pri recidivujúcej CLL                                                                                                                                                                                  |                                                              |              |                 |               |        |                 |
| **Dávka kortikosteroidu sa pred následnými infúziami môže podľa uváženia lekára buď znížiť alebo vynechať, ak sa pri predchádzajúcich infúziách nevyskytla závažná nežiaduca reakcia na liek ( <i>adverse drug reaction</i> , ADR) súvisiaca s infúziou (infúziami). |                                                              |              |                 |               |        |                 |
| ***Dávka kortikosteroidu sa pred následnými infúziami môže podľa uváženia lekára znížiť, ak sa pri predchádzajúcich infúziách nevyskytla závažná ADR súvisiaca s infúziou (infúziami).                                                                               |                                                              |              |                 |               |        |                 |

#### Dávkovanie

##### Predtým neliečená CLL

Pri predtým neliečenej CLL je odporúčaná dávka a schéma:

- 1. cyklus: 300 mg v 1. deň, potom sa o 1 týždeň neskôr podá 1000 mg na 8. deň
- Následné cykly (až do dosiahnutia najlepšej odpovede na liečbu alebo podania maximálne 12 cyklov): 1000 mg v 1. deň každých 28 dní.

Každý cyklus trvá 28 dní a počítá sa od 1. dňa cyklu.

Najlepšia odpoveď na liečbu je klinická odpoveď, ktorá sa nezlepšila pri 3 ďalších cykloch liečby.

### Recidivujúca CLL

Pri recidivujúcej CLL je odporúčaná dávka a schéma:

- 1. cyklus: 300 mg v 1. deň, potom sa o 1 týždeň neskôr podá 1000 mg na 8. deň
- Následné cykly (až po súhrnne maximálne 6 cyklov): 1000 mg v 1. deň každých 28 dní.

Každý cyklus trvá 28 dní a počíta sa od 1. dňa cyklu.

### Predtým neliečená CLL a recidivujúca CLL

#### *Prvá infúzia*

Počiatočná rýchlosť podávania prvej infúzie Arzerry má byť 12 ml/hodinu. Počas podávania infúzie sa má táto rýchlosť zvýšiť každých 30 minút, a to maximálne na 400 ml/hodinu (pozri časť 6.6). Ak sa počas infúzie zaznamená s ňou súvisiaca ADR, pozri nižšie časť „Úprava dávky a opätovné začatie liečby v prípade ADR súvisiacej s infúziou“.

#### *Následné infúzie*

Ak pri predošlej infúzii (infúziách) nedošlo k ťažkým ADR súvisiacim s infúziou, následné infúzie sa môžu začať podávať rýchlosťou 25 ml/hodinu a táto rýchlosť sa má zvýšiť každých 30 minút, a to maximálne až na 400 ml/hodinu (pozri časť 6.6). Ak sa počas infúzie zaznamená s ňou súvisiaca ADR, pozri nižšie časť „Úprava dávky a opätovné začatie liečby v prípade ADR súvisiacej s infúziou“.

#### *Úprava dávky a opätovné začatie liečby v prípade ADR súvisiacej s infúziou*

Pri výskyte miernej alebo stredne závažnej ADR sa má podávanie infúzie prerušiť, a keď je stav pacienta stabilný, má sa znovu začať podávať polovičnou rýchlosťou ako v čase prerušenia. Ak pred prerušením infúzie z dôvodu ADR nedošlo k zvýšeniu rýchlosti infúzie z počiatocnej rýchlosti 12 ml/hodinu, infúzia sa má znovu začať podávať rýchlosťou 12 ml/hodinu, čo je štandardná počiatočná rýchlosť podávania infúzie. Podľa uváženia lekára a tolerancie pacienta sa môže vo zvyšovaní rýchlosti infúzie pokračovať v súlade so štandardnými postupmi (rýchlosť sa nesmie zdvojnásobiť častejšie ako každých 30 minút).

Pri výskyte závažnej ADR sa má podávanie infúzie prerušiť a keď je stav pacienta stabilný, má sa znovu začať podávať rýchlosťou 12 ml/hodinu. Podľa uváženia lekára a tolerancie pacienta sa môže v zvyšovaní rýchlosti infúzie pokračovať v súlade so štandardnými postupmi (rýchlosť sa nesmie zvyšovať častejšie ako každých 30 minút).

Liečba Arzerrou sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie anafylaktická reakcia na liek.

### Refraktérna CLL

Odporúčaná dávka a schéma je 12 dávok podaných nasledovne:

- 300 mg v 1. deň, potom sa o 1 týždeň podá
- 2000 mg týždenne v 7 dávkach (2. až 8. infúzia), potom sa o 4-5 týždňov podá
- 2000 mg každých 28 dní v 4 dávkach (9. až 12. infúzia)

#### *Prvá a druhá infúzia*

Počiatočná rýchlosť podávania prvej a druhej infúzie Arzerry má byť 12 ml/hodinu. Počas podávania infúzie sa má táto rýchlosť zvýšiť každých 30 minút, a to maximálne na 200 ml/hodinu (pozri časť 6.6). Ak sa počas infúzie zaznamená s ňou súvisiaca ADR, pozri nižšie časť „Úprava dávky a opätovné začatie liečby v prípade ADR súvisiacej s infúziou“.

#### *Následné infúzie*

Ak pri predošlej infúzii (infúziách) nedošlo k závažným ADR súvisiacim s infúziou, nasledujúce infúzie sa môžu začať podávať rýchlosťou 25 ml/hodinu a táto rýchlosť sa má zvýšiť každých 30 minút, a to maximálne až na 400 ml/hodinu (pozri časť 6.6). Ak sa počas infúzie zaznamená s ňou súvisiaca ADR, pozri nižšie časť „Úprava dávky a opätovné začatie liečby v prípade ADR súvisiacej s infúziou“.

#### *Úprava dávky a opätovné začatie liečby v prípade ADR súvisiacej s infúziou*

Pri výskyte miernej alebo stredne závažnej ADR sa má podávanie infúzie prerušiť a keď je stav pacienta stabilný, má sa znovu začať podávať polovičnou rýchlosťou ako v čase prerušenia. Ak pred prerušením infúzie kvôli ADR nedošlo k zvýšeniu rýchlosti infúzie z počiatočnej rýchlosti 12 ml/hodinu, infúzia sa má znovu začať podávať rýchlosťou 12 ml/hodinu, čo je štandardná počiatočná rýchlosť podávania infúzie. Podľa uváženia lekára a tolerance pacienta sa môže v zvyšovaní rýchlosti infúzie pokračovať v súlade so štandardnými postupmi (rýchlosť sa nesmie zdvojnásobiť častejšie ako každých 30 minút).

Pri výskyte závažnej ADR sa má podávanie infúzie prerušiť a keď je stav pacienta stabilný, má sa znovu začať podávať rýchlosťou 12 ml/hodinu. Podľa uváženia lekára a tolerance pacienta sa môže v zvyšovaní rýchlosti infúzie pokračovať v súlade so štandardnými postupmi (rýchlosť sa nesmie zvyšovať častejšie ako každých 30 minút).

Liečba Arzerrou sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie anafylaktická reakcia na liek.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Arzerrou u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Preto sa neodporúča používať Arzerrou v tejto skupine pacientov.

##### *Starší pacienti*

V súvislosti s vekom sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.1). Na základe dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti u starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie s Arzerrou.

Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie s Arzerrou. Avšak u pacientov s poruchou funkcie pečene pravdepodobne nebude potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Spôsob podávania*

Arzerrou sa podáva intravenóznou infúziou a pred podaním sa musí riediť. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na ofatumumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Reakcie súvisiace s infúziou

Intravenózne podávanie ofatumumabu bolo spojené s reakciami súvisiacimi s infúziou. Tieto reakcie môžu viesť k dočasnému prerušeniu alebo vysadeniu liečby. Hoci podanie premedikácie zmierňuje reakcie súvisiace s infúziou, môžu sa tieto reakcie vyskytnúť, a to hlavne počas prvej infúzie. Reakcie súvisiace s infúziou môžu zahŕňať, ale neobmedzujú sa len na anafylaktoidné príhody, bronchospazmus, srdcové príhody (napr. ischemia/infarkt myokardu, bradykardia), triašku/zimnicu, kašeľ, syndróm v dôsledku uvoľnenia cytokínov, hnačku, dyspnoe, únavu, návaly tepla, hypertenziu, hypotenziu, nauzeu, bolesť, pľúcny edém, pruritus, pyrexiu, vyrážku a urtikáriu. V zriedkavých prípadoch môžu tieto reakcie viesť k smrti. Po podaní ofatumumabu boli dokonca aj po použití premedikácie hlásené ťažké reakcie, vrátane syndrómu v dôsledku uvoľnenia cytokínov. V prípade ťažkej reakcie súvisiacej s infúziou sa musí podávanie infúzie Arzerrou ihneď prerušiť a musí sa začať liečba príznakov (pozri časť 4.2).

Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia, liečba Arzerrou sa má okamžite a natrvalo ukončiť a má sa nasadiť adekvátne liečba.

Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytujú predovšetkým počas prvej infúzie a pri následných infúziách sa ich výskyt zvyčajne znižuje. Pacienti, ktorí majú v anamnéze zníženú funkciu pľúc, môžu mať vyššie riziko vzniku pľúcnych komplikácií následkom ťažkých reakcií a počas podávania infúzie Arzerrou ich treba pozorne sledovať.

### Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov s CLL sa pri použití Arzerrou môže vyskytnúť syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS). Rizikové faktory vzniku TLS zahŕňajú vysoké zaťaženie nádorovou masou, vysoké koncentrácie cirkulujúcich buniek ( $\geq 25\,000/\text{mm}^3$ ), hypovolémiu, renálnu insuficienciu, zvýšené hladiny kyseliny močovej pred liečbou a zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy. Liečba TLS spočíva v úprave abnormálnych hladín elektrolytov, monitorovaní funkcie obličiek, udržiavaní rovnováhy tekutín a v podpornej starostlivosti.

### Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

U pacientov s CLL, ktorí dostávali cytotoxickú farmakoterapiu, vrátane ofatumumabu, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vedúce k smrti. Diagnóza PML sa má zvážiť u každého pacienta liečeného Arzerrou, ktorý hlási novo vzniknuté neurologické znaky a príznaky alebo zmeny v už existujúcich neurologických znakoch a príznakoch. Pri podozrení na diagnózu PML sa má liečba Arzerrou ukončiť a má sa zvážiť odborné vyšetrenie neurológom.

### Očkovanie

Bezpečnosť očkovania živými, oslabenými alebo inaktivovanými očkovacími látkami a ich schopnosť vyvolať primárnu alebo anamnestickú odpoveď sa počas liečby ofatumumabom nesledovala. Pri deplécii B-buniek môže byť odpoveď na očkovanie narušená. Počas liečby ofatumumabom a po jej skončení sa kvôli riziku infekcie treba vyhnúť podaniu živých oslabených očkovacích látok, a to až do normalizácie počtu B-buniek. Majú sa zvážiť riziká a prínosy očkovania pacientov počas liečby Arzerrou.

## Hepatitída B

U pacientov liečených liekmi klasifikovanými ako cytolytické protilátky namierené proti CD20, vrátane Arzerri, došlo k infekcii vírusom hepatitídy B (HBV) a k reaktivácii vírusu hepatitídy B (HBV), ktoré v niektorých prípadoch viedli k fulminantnej hepatitíde, k zlyhaniu pečene a k smrti. Prípady boli hlásené u pacientov, u ktorých je pozitívny povrchový antigén vírusu hepatitídy B (HBsAg) a aj u tých, u ktorých sú pozitívne protilátky proti jadrovému antigénu vírusu hepatitídy B (anti-HBc), ale negatívne HBsAg. K reaktivácii došlo aj u pacientov, ktorí sa javili, ako keby sa z infekcie vírusom hepatitídy B uzdravili (t.j. bolo u nich negatívne HBsAg, pozitívne anti-HBc a pozitívne protilátky proti povrchovému antigénu vírusu hepatitídy B [anti-HBs]).

Reaktivácia HBV je definovaná ako prudké zvýšenie replikácie HBV prejavujúce sa ako rýchly vzostup hladiny HBV DNA v sére alebo detekcia HBsAg u osoby, ktorá bola predtým HBsAg negatívna a anti-HBc pozitívna. Po reaktivácii replikácie HBV často nasleduje hepatitída B, t.j. zvýšenie hladín transamináz a v niekoľkých prípadoch aj zvýšenie hladín bilirubínu, zlyhanie pečene a smrť. Pred začiatkom liečby Arzerrou majú všetci pacienti podstúpiť skríningové vyšetrenie na prítomnosť infekcie HBV stanovením HBsAg a anti-HBc. U pacientov, ktorí vykazujú známky predchádzajúcej infekcie vírusom hepatitídy B (sú HBsAg negatívni, anti-HBc pozitívni), je potrebné prekonzultovať monitorovanie a začatie antivírusovej liečby HBV s lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hepatitídy B. Liečba Arzerrou sa nemá začať u pacientov so známkami súčasnej infekcie vírusom hepatitídy B (sú HBsAg pozitívni), pokiaľ nie je infekcia adekvátne vyliečená.

Pacientov so známkami predchádzajúcej infekcie HBV treba sledovať kvôli klinickým a laboratórnym znakom hepatitídy alebo reaktivácie HBV počas liečby Arzerrou a počas 6 - 12 mesiacov po podaní poslednej infúzie Arzerri. Reaktivácia HBV bola hlásená do 12 mesiacov po skončení liečby. Ukončenie antivírusovej liečby HBV sa má prediskutovať s lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hepatitídy B.

U pacientov, u ktorých dôjde k reaktivácii HBV počas liečby Arzerrou, sa má liečba Arzerrou a akákoľvek súbežná chemoterapia ihneď prerušiť a začať náležitá liečba. K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa bezpečnosti obnovenia liečby Arzerrou u pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV. Obnovenie liečby Arzerrou u pacientov, u ktorých došlo k ústupu reaktivácie HBV, sa má prediskutovať s lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hepatitídy B.

## Kardiovaskulárne ochorenia

Pacientov, ktorí majú v anamnéze srdcové ochorenie, treba pozorne sledovať. U pacientov, u ktorých vzniknú závažné alebo život ohrozujúce srdcové arytmie, sa má liečba Arzerrou ukončiť.

Vplyv opakovaných dávok Arzerri na QTc interval sa hodnotil v súhrnnej analýze troch otvorených štúdií s pacientmi s CLL (N = 85). V súhrnnej analýze sa zistilo zvýšenie mediánu/priemernej hodnoty QT/QTc intervalov o viac ako 5 msek. Nezistili sa veľké zmeny v priemernej hodnote QTc intervalu (t.j. > 20 milisekúnd). U žiadneho z pacientov nedošlo k zvýšeniu hodnoty QTc na > 500 msek. Nezistilo sa predĺženie QTc intervalu závislé od koncentrácie. Odporúča sa zmerať pacientom hladiny elektrolytov, ako napríklad draslíka a horčíka, pred začiatkom a počas liečby ofatumumabom. Abnormality hladín elektrolytov treba korigovať. Vplyv ofatumumabu u pacientov s predĺženým QT intervalom (napr. získaným alebo vrodeným) je neznámy.

## Obštrukcia čreva

U pacientov, ktorí dostávali liečbu monoklonálnymi protilátkami proti CD20, vrátane ofatumumabu, bola hlásená obštrukcia čreva. Pacientov, ktorí majú bolesť brucha, a to najmä na začiatku liečby ofatumumabom, treba vyšetriť a má sa začať náležitá liečba.

## Laboratórne sledovanie

Počas liečby ofatumumabom boli hlásené cytopénie vrátane dlhotrvajúcej neutropénie a neutropénie s oneskoreným nástupom. Počas liečby Arzerrou sa má v pravidelných intervaloch vyšetřovať kompletný krvný obraz vrátane počtu neutrofilov a trombocytov a u pacientov, u ktorých vzniknú cytopénie, sa tieto vyšetřenia majú robiť častejšie.

## Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 34,8 mg sodíka v 300 mg dávke, 116 mg sodíka v 1000 mg dávke a 232 mg sodíka v 2000 mg dávke. Má sa to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Hoci existuje obmedzené množstvo údajov o liekových interakciách týkajúcich sa ofatumumabu, nie sú známe žiadne klinicky významné interakcie s inými liekmi. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ofatumumabom a fludarabínom, cyklofosfamidom, bendamustínom, chlorambucilom alebo jeho aktívnym metabolitom dusíkatým yperitom viazaným na kyselinu fenyloctovú.

Pri liečbe ofatumumabom môže byť narušená účinnosť živých oslabených alebo inaktivovaných očkovacích látok. Preto sa treba vyhnúť súbežnému použitiu týchto látok s ofatumumabom. Ak sa ich súbežné podanie považuje za nevyhnutné, majú sa zvážiť riziká a prínosy očkovania pacientov počas liečby ofatumumabom (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Keďže ofatumumab môže viesť k deplícii B-buniek plodu, má sa počas liečby Arzerrou a počas najmenej 12 mesiacov po poslednej dávke Arzerrou používať účinná antikoncepcia (metódy s výskytom gravidity nižším ako 1 %). Po tomto období má plánovanie gravidity, vzhľadom na základné ochorenie, prehodnotiť ošetrojúci lekár.

### Gravidita

Na základe nálezov zo skúšaní na zvieratách a na základe jeho mechanizmu účinku môže ofatumumab viesť k deplícii B-buniek plodu (pozri časť 5.1).

K dispozícii nie sú informácie o riziku spojenom s liekom zo žiadnych postačujúcich a dobre kontrolovaných štúdií u gravidných žien. V reprodukčných štúdiách na zvieratách pri podávaní ofatumumabu gravidným opiciam sa nepozorovala žiadna teratogenita ani toxické účinky u matiek (pozri časť 5.3). Ofatumumab sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný prínos pre matku neprevyšuje možné riziko pre plod.

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu živých očkovacích látok novorodencom a dojčatám vystaveným ofatumumabu *in utero*, kým nenastane obnovenie B-buniek (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa Arzerra vylučuje do ľudského mlieka, ale ľudský IgG sa do ľudského mlieka vylučuje. Bezpečnosť použitia ofatumumabu u ľudí počas laktácie nebola stanovená. Vylučovanie ofatumumabu do mlieka sa u zvierat nesledovalo. Publikované údaje svedčia o tom, že konzumácia materského mlieka nevedie u novorodenca a dojčat k významnej absorpcii týchto materských protilátok do krvného obehu. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Arzerrou a počas 12 mesiacov po liečbe.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch ofatumumabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samčiu a samčiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

### **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Arzerry na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na základe farmakologického účinku ofatumumabu sa nepredpokladajú žiadne škodlivé účinky na takéto činnosti. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil ADR ofatumumabu (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil ofatumumabu vychádza z údajov získaných od 1 168 pacientov v klinických skúšaníach s CLL (pozri časť 5.1). Týka sa to 643 pacientov liečených ofatumumabom v monoterapii (u pacientov s recidivujúcou alebo refraktérnou CLL) a 525 pacientov liečených ofatumumabom v kombinácii s chemoterapiou (chlorambucil alebo bendamustín alebo fludarabín a cyklofosfamid).

#### Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených ofatumumabom v monoterapii a ofatumumabom v kombinácii s chemoterapiou sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <u>Trieda orgánových systémov MedDRA</u> | <u>Veľmi časté</u>                                                                     | <u>Časté</u>                                                                                                  | <u>Menej časté</u>                                                                                           | <u>Zriedkavé</u> |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Infekcie a nákazy                        | Infekcia dolných dýchacích ciest (vrátane pneumónie), infekcia horných dýchacích ciest | Sepsa (vrátane neutropenickej sepsy a septického šoku), infekcia herpetickým vírusom, infekcia močových ciest | Infekcia vírusom hepatitídy B a reaktivácia vírusu hepatitídy B, progresívna multifokálna leukoencefalopatia |                  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému      | Neutropénia, anémia                                                                    | Febrilná neutropénia, trombocytopénia, leukopénia                                                             | Agranulocytóza, koagulopatia, aplázia červených krviniek, lymfopénia                                         |                  |
| Poruchy imunitného systému               |                                                                                        | Precitlivenosť*                                                                                               | Anafylaktické reakcie (vrátane anafylaktického šoku)*                                                        |                  |
| Poruchy nervového systému                |                                                                                        | Bolesť hlavy*                                                                                                 |                                                                                                              |                  |
| Poruchy metabolizmu a výživy             |                                                                                        |                                                                                                               | Syndróm z rozpadu nádoru                                                                                     |                  |

|                                                                                                                                                                                                       |                  |                                                                                                     |                          |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                                                                                                                                                                     |                  | Tachykardia*                                                                                        | Bradykardia*             |  |
| Poruchy ciev                                                                                                                                                                                          |                  | Hypotenzia*, hypertenzia*                                                                           |                          |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína                                                                                                                                                       | Dyspnoe*, kašeľ* | Bronchospazmus*, nepríjemný pocit na hrudníku*, orofaryngeálna bolesť*, kongescia nosovej sliznice* | Pľúcny edém*, hypoxia*   |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                                                                                                                                                                   | Nauzea*, hnačka* |                                                                                                     | Obštrukcia tenkého čreva |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                                                                                                                                                                     | Vyrážka*         | Urtikária*, pruritus*, návaly tepla*                                                                |                          |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva                                                                                                                                            |                  | Bolesť chrbta*                                                                                      |                          |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                                                                                                                                                            | Pyrexia*, únava* | Syndróm v dôsledku uvoľnenia cytokínov*, triaška (vrátane zimnice)*, hyperhidróza*                  |                          |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu                                                                                                                                                        |                  | Reakcie súvisiace s infúziou*                                                                       |                          |  |
| *Tieto udalosti sú pravdepodobne spôsobené ofatumumabom v kontexte reakcie súvisiacej s infúziou a zvyčajne sa objavujú po začatí infúzie a v priebehu 24 hodín po ukončení infúzie (pozri časť 4.4). |                  |                                                                                                     |                          |  |

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### Reakcie súvisiace s infúziou

Z 1 168 pacientov liečených ofatumumabom v klinických skúšaníach s CLL boli najčastejšie pozorované ADR reakcie súvisiace s infúziou, ktoré sa vyskytli u 711 pacientov (61 %) kedykoľvek počas liečby. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou bola 1. stupňa alebo 2. stupňa závažnosti. Sedem percent pacientov malo reakcie súvisiace s infúziou  $\geq$  3. stupňa kedykoľvek počas liečby. Dve percentá reakcií súvisiacich s infúziou viedli k ukončeniu liečby. Nevyskytli sa žiadne smrteľné reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4).

##### Infekcie

Z 1 168 pacientov liečených ofatumumabom v klinických skúšaníach s CLL sa u 682 pacientov (58 %) vyskytla infekcia. Išlo o bakteriálne, vírusové a plesňové infekcie. U 268 (23 %) z 1 168 pacientov sa vyskytli infekcie  $\geq$  3. stupňa. U 65 (6 %) z 1 168 pacientov sa vyskytla smrteľná infekcia.

### Neutropénia

Z 1 168 pacientov liečených ofatumumabom v klinických skúšaníach sa u 420 pacientov (36 %) vyskytla nežiaduca udalosť súvisiaca so zníženým počtom neutrofilov; u 129 (11 %) pacientov sa vyskytla závažná nežiaduca udalosť súvisiaca so zníženým počtom neutrofilov.

V pivotalnej štúdii zameranej na neliečenú CLL (OMB110911; ofatumumab v kombinácii s chlorambucilom 217 pacientov, chlorambucil v monoterapii 227 pacientov) bola dlhotrvajúca neutropénia (definovaná ako neutropénia 3. alebo 4. stupňa, ktorá neustúpila do 24 až 42 dní po poslednej dávke liečby) hlásená u 41 pacientov (9 %) (23 pacientov [11 %] liečených ofatumumabom a chlorambucilom, 18 pacientov [8 %] liečených chlorambucilom v monoterapii). Deväti pacienti (4 %) liečení ofatumumabom a chlorambucilom a traja pacienti liečení chlorambucilom v monoterapii mali neutropéniu s oneskoreným nástupom (definovaná ako neutropénia 3. alebo 4. stupňa objavujúca sa najskeôr 42 dní po podaní poslednej dávky). V hlavnej štúdii (OMB110913; ofatumumab v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom 181 pacientov; fludarabín a cyklofosfamid 178 pacientov) u pacientov s recidivujúcou CLL bola hlásená dlhotrvajúca neutropénia u 38 (11 %) pacientov (18 pacientov [10 %] liečených ofatumumabom v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom v porovnaní s 20 pacientami [11 %] v ramene s fludarabínom a cyklofosfamidom). Trinásť (7 %) pacientov liečených ofatumumabom v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom a 5 (3 %) pacientov liečených fludarabínom a cyklofosfamidom malo neutropéniu s oneskoreným nástupom.

### Kardiovaskulárne ochorenia

Vplyv opakovaných dávok Arzerry na QTc interval sa hodnotil v súhrnnej analýze troch otvorených štúdií s pacientmi s CLL (N = 85). V súhrnnej analýze sa zistilo zvýšenie mediánu/priemernej hodnoty QT/QTc intervalov o viac ako 5 msek. Nezistili sa veľké zmeny v priemernej hodnote QTc intervalu (t.j. > 20 milisekúnd). U žiadneho z pacientov nedošlo k zvýšeniu hodnoty QTc na > 500 msek. Nezistilo sa predĺženie QTc intervalu závislé od koncentrácie.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC10

### Mechanizmus účinku

Ofatumumab je ľudská monoklonálna protilátka (IgG1), ktorá sa špecificky viaže na zvláštny epitop zahŕňajúci malú aj veľkú extracelulárnu slučku molekuly CD20. Molekula CD20 je transmembránový fosfoproteín exprimovaný na B-lymfocytoch, a to od štádia pre-B-lymfocytov po štádium zrelých B-lymfocytov, a na B-bunkových nádoroch. B-bunkové nádory zahŕňajú CLL (obvykle spojenú s nižšími hladinami expresie CD20) a non-Hodgkinove lymfómy (pri ktorej má > 90 % nádorov vysoké hladiny expresie CD20). Molekula CD20 sa po naviazaní protilátky neodlúči od povrchu bunky a nevnikne dovnútra bunky.

Väzba ofatumumabu na epitop molekuly CD20 nachádzajúci sa v blízkosti membrány navodzuje nahromadenie zložiek komplementu a jeho aktiváciu na povrchu bunky, čo vedie k cytotoxicite závislej od komplementu a k výslednej lýze nádorových buniek. Ofatumumab preukázateľne navodzuje značnú lýzu buniek s vysokými hladinami expresie molekúl chrániacich pred pôsobením komplementu. Ofatumumab taktiež preukázateľne navodzuje lýzu buniek s vysokou aj nízkou expresiou CD20 a lýzu buniek rezistentných na rituximab. Väzba ofatumumabu navyše umožňuje nahromadenie NK buniek, čo umožňuje navodenie smrti bunky prostredníctvom od protilátok závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicity.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientov s hematologickými nádorovými ochoreniami po podaní prvej infúzie ofatumumabu klesá počet periférnych B-buniek. U všetkých pacientov s CLL ofatumumab navodzuje prudkú a výraznú depléciu B-buniek, či už je podávaný v monoterapii, alebo v kombinácii.

U pacientov s refraktérnou CLL, ktorým sa ofatumumab podával v monoterapii, bol medián poklesu počtu B-buniek 22 % po prvej infúzii a 92 % pri ôsmej infúzii podávanej raz týždenne. Počet periférnych B-buniek zostal u väčšiny pacientov nízky počas celej zvyšnej doby liečby a u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, zostal pod hodnotou zistenou pred liečbou až 15 mesiacov po poslednej dávke.

U pacientov s predtým neliečenou CLL, ktorým sa ofatumumab podával v kombinácii s chlorambucilom, bol medián poklesu počtu B-buniek 94 % po prvom cykle a > 99 % pred šiestym cyklom. Šesť mesiacov po poslednej dávke bol medián poklesu počtu B-buniek > 99 %.

U pacientov s recidivujúcou CLL, ktorým sa ofatumumab podával v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom, bol medián poklesu oproti východiskovej hodnote 60 % po prvej infúzii a úplná deplécia (100 %) sa dosiahla po 4 cykloch.

#### Imunogenicitá

Pri terapeutických proteínoch ako ofatumumab existuje možnosť imunogenicity. V rámci programu klinických skúšaní zameraných na CLL boli vzorky séra viac ako 1 000 pacientov testované na prítomnosť protilátok proti ofatumumabu počas obdobia liečby a po období liečby trvajúcim v rozmedzí od 8 týždňov do 2 rokov. Tvorba protilátok proti ofatumumabu po liečbe ofatumumabom bola pozorovaná u menej ako 0,5 % pacientov s CLL.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Predtým neliečená CLL

Štúdia OMB110911 (randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia s paralelným usporiadaním skupín) hodnotila účinnosť Arzerri v kombinácii s chlorambucilom v porovnaní s chlorambucilom v monoterapii u 447 pacientov s predtým neliečenou CLL, ktorí sa považovali za nevhodných na liečbu založenú na fludarabíne (napr. kvôli pokročilému veku alebo prítomnosti komorbidít) a ktorí mali aktívne ochorenie a spĺňali indikáciu na liečbu. Pacienti boli liečení buď Arzerrou podávanou raz mesačne formou intravenózneho infúzie (1. cyklus: 300 mg v 1. deň a 1000 mg na 8. deň, následné cykly: 1000 mg v 1. deň každých 28 dní) v kombinácii s chlorambucilom (10 mg/m<sup>2</sup> perorálne v 1. - 7. deň každých 28 dní), alebo chlorambucilom v monoterapii (10 mg/m<sup>2</sup> perorálne v 1. - 7. deň každých 28 dní). Pacienti dostávali liečbu minimálne 3 mesiace až do dosiahnutia najlepšej odpovede na liečbu alebo podania maximálne až 12 cyklov. Medián veku bol 69 rokov (rozmedzie: 35 až 92 rokov), 27 % pacientov bolo vo veku  $\geq$  75 rokov, 63 % tvorili muži a 89 % tvorili belosi. Medián skóre CIRSG (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, t.j. škály súhrnného hodnotenia ochorenia v zmysle ich počtu a závažnosti, verzia pre geriatrických pacientov) bol 9 a 31 % pacientov malo skóre CIRSG  $>$  10. Medián klírensu kreatinínu (CrCl), hodnoteného pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca, bol 70 ml/min a 48 % pacientov malo CrCl  $<$  70 ml/min. Do štúdie boli zaradení pacienti s výkonnostným stavom 0 až 2 podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a 91 % malo výkonnostný stav 0 alebo 1 podľa ECOG. Približne 60 % pacientov podstúpilo 3 - 6 cyklov liečby Arzerrou a 32 % podstúpilo 7 - 12 cyklov. Medián počtu absolvovaných cyklov u pacientov bol 6 (celková dávka Arzerri bola 6 300 mg).

Primárny cieľ bol medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) hodnoteného pri zaslepení liečby nezávislou posudkovou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC) pomocou odporúčaní pracovnej skupiny pre CLL sponzorovanej Národným onkologickým ústavom (*National Cancer Institute-sponsored Working Group*, NCI-WG) aktualizovaných medzinárodnou pracovnou skupinou pre CLL (*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) v roku 2008. Výskyt celkovej odpovede na liečbu (*overall response rate*, ORR) vrátane kompletnej remisie (*complete response*, CR) tiež hodnotila IRC pomocou odporúčaní IWCLL z roku 2008.

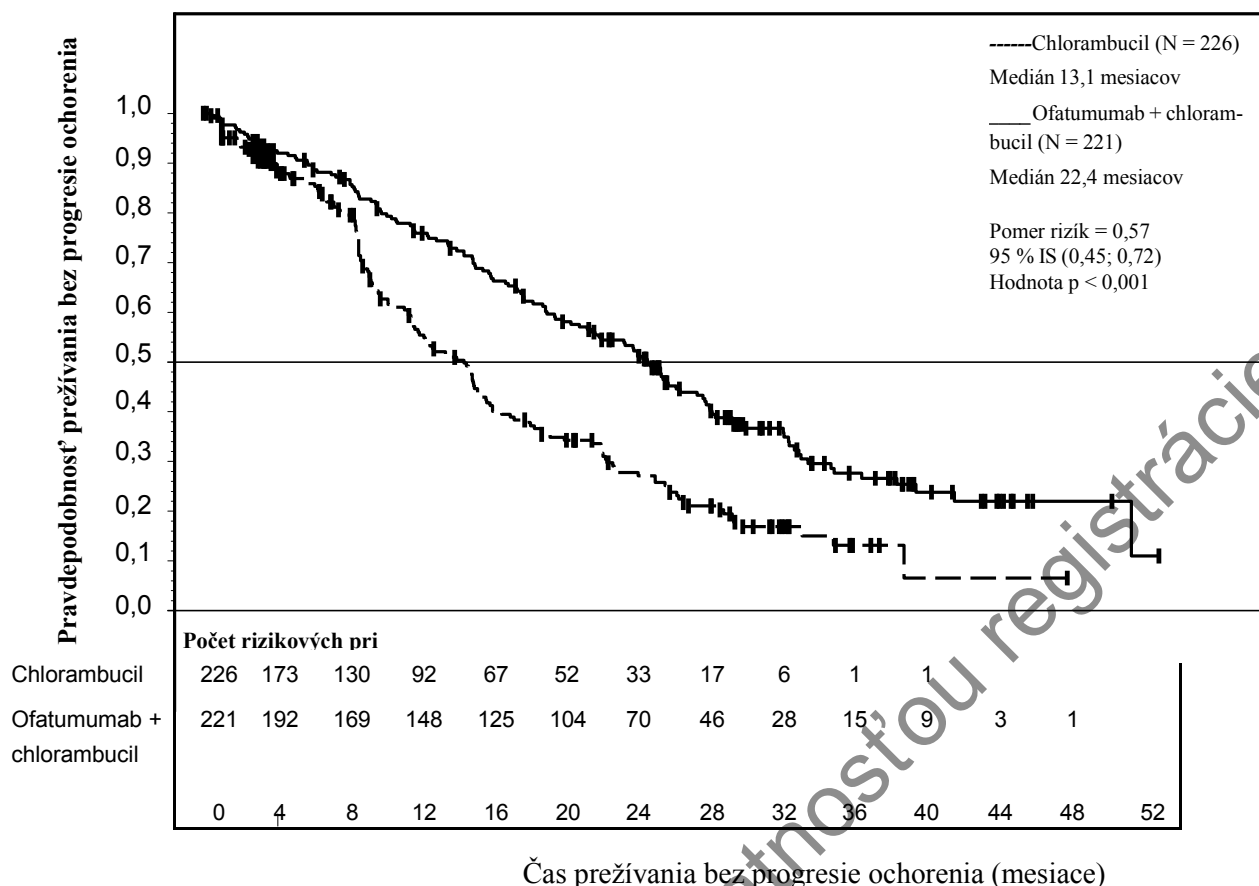
Pri Arzerre v kombinácii s chlorambucilom sa preukázalo štatisticky významné (71 %) zlepšenie mediánu PFS v porovnaní s chlorambucilom v monoterapii (HR: 0,57; 95 % IS: 0,45; 0,72) (pozri tabuľku 1 a graf 1). Prínos pridania Arzerri z hľadiska PFS sa pozoroval u všetkých pacientov vrátane pacientov s nepriaznivými (*poor-risk*) biologickými prognostickými faktormi (akými sú delécia 17p alebo 11q, nemutovaný stav IGHV,  $\beta$ 2M  $>$  3 500  $\mu$ g/l a expresia ZAP-70).

**Tabuľka 1. Súhrn údajov o PFS pri Arzerre v kombinácii s chlorambucilom v porovnaní s chlorambucilom pri predtým neliečenej CLL**

| Primárna analýza a analýza podskupín<br>zameraná na PFS hodnotené IRC, mesiace                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Chlorambucil<br>(N = 226) | Arzerra<br>a chlorambucil<br>(N = 221) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| Medián, všetci pacienti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 13,1                      | 22,4                                   |
| 95 % IS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | (10,6; 13,8)              | (19,0; 25,2)                           |
| Pomer rizík                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,57 (0,45; 0,72)         |                                        |
| hodnota p                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | p < 0,001                 |                                        |
| Vek ≥ 75 rokov (n = 119)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 12,2                      | 23,8                                   |
| Skóre komorbidít 0 alebo 1 (n = 126)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 10,9                      | 23,0                                   |
| Skóre komorbidít 2 alebo viac (n = 321)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 13,3                      | 21,9                                   |
| ECOG 0, 1 (n = 411)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 13,3                      | 23,0                                   |
| ECOG 2 (n = 35)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7,9                       | 20,9                                   |
| CIRS-G ≤ 10 (n = 310)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 13,1                      | 21,7                                   |
| CIRS-G > 10 (n = 137)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 12,2                      | 23,2                                   |
| CrCl < 70 ml/min (n = 214)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 10,9                      | 23,1                                   |
| CrCl ≥ 70 ml/min (n = 227)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 14,5                      | 22,1                                   |
| Delécia 17p alebo 11q (n = 90)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7,9                       | 13,6                                   |
| Mutovaný stav IGHV (≤ 98 %) (n = 177)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 12,2                      | 30,5                                   |
| Nemutovaný stav IGHV (> 98 %) (n = 227)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11,7                      | 17,3                                   |
| β2M ≤ 3 500 µg/l (n = 109)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13,8                      | 25,5                                   |
| β2M > 3 500 µg/l (n = 322)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11,6                      | 19,6                                   |
| Pozitivita ZAP-70 (n = 161)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9,7                       | 17,7                                   |
| Nepravidelná pozitivita ZAP-70 (n = 160)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13,6                      | 25,3                                   |
| Negativita ZAP-70 (n = 100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13,8                      | 25,6                                   |
| Mutovaný stav IGHV a negativita ZAP-70<br>(n = 60)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10,5                      | NR                                     |
| Mutovaný stav IGHV a pozitivita ZAP-70<br>(n = 35)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7,9                       | 27,2                                   |
| Nemutovaný IGHV a negativita ZAP-70 (n = 27)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16,7                      | 16,2                                   |
| Nemutovaný stav IGHV a pozitivita ZAP-70<br>(n = 122)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 11,2                      | 16,2                                   |
| Skratky: β2M = beta-2-mikroglobulín, IS = interval spoľahlivosti; CIRS-G = škála súhrnného hodnotenia ochorení u geriatrických pacientov ( <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i> ), CLL = chronická lymfocytová leukémia, CrCl = klírens kreatinínu, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV = variabilná oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu ( <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> ), IRC = nezávislá posudková komisia ( <i>Independent Review Committee</i> ), N = počet, NR = nedosiahnuté, PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia, ZAP 70 = proteínkináza 70 asociovaná so zeta-reťazcom. |                           |                                        |

K dispozícii sú obmedzené údaje získané u heterogénnej nebelošskej populácie a u pacientov s výkonnostným stavom (PS) = 2 podľa ECOG.

**Graf 1 Kaplanove-Meierove odhady PFS hodnoteného IRC pri predtým neliečenej CLL**



**Tabuľka 2. Súhrn údajov o sekundárnych cieľoch dosiahnutých pri Arzerre v kombinácii s chlorambucilom v porovnaní s chlorambucilom pri predtým neliečenej CLL**

| Sekundárny cieľ hodnotený IRC                                                                                                                                                                                                    | Chlorambucil<br>(N = 226) | Arzerra<br>a chlorambucil<br>(N = 221) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| ORR (%)                                                                                                                                                                                                                          | 69                        | 82                                     |
| 95 % IS                                                                                                                                                                                                                          | (62,1; 74,6)              | (76,7; 87,1)                           |
| Hodnota p                                                                                                                                                                                                                        | p < 0,001                 |                                        |
| CR (%)                                                                                                                                                                                                                           | 1                         | 12                                     |
| CR s negativitou MRD (% CR)                                                                                                                                                                                                      | 0                         | 37                                     |
| Medián trvania odpovede na liečbu, všetci pacienti, mesiace                                                                                                                                                                      | 13,2                      | 22,1                                   |
| 95 % IS                                                                                                                                                                                                                          | (10,8; 16,4)              | (19,1; 24,6)                           |
| Hodnota p                                                                                                                                                                                                                        | p < 0,001                 |                                        |
| Skratky: IS = interval spoľahlivosti, CLL = chronická lymfocytová leukémia, CR = kompletná remisia, IRC = nezávislá posudková komisia, MRD = minimálne reziduálne ochorenie, N = počet, ORR = výskyt celkovej odpovede na liečbu |                           |                                        |

Štúdia OMB115991 hodnotila účinnosť Arzerri v kombinácii s bendamustínom u 44 pacientov s predtým neliečenou CLL, ktorí sa považovali za nevhodných na liečbu založenú na fludarabíne. Pacienti boli liečení Arzerrou podávanou raz mesačne formou intravenózneho infúzie (1. cyklus: 300 mg v 1. deň a 1000 mg na 8. deň, následné cykly: 1000 mg v 1. deň každých 28 dní) v kombinácii s intravenóznym bendamustínom v dávke 90 mg/m<sup>2</sup> podanej v 1. a 2. deň každých 28 dní. Pacienti dostávali liečbu počas maximálne počas 6 cyklov. Medián počtu absolvovaných cyklov u pacientov bol 6 (celková dávka Arzerri bola 6 300 mg).

Primárny cieľ bol ORR hodnotený skúšajúcim lekárom podľa odporúčaní IWCLL z roku 2008.

Výsledky tejto štúdie preukázali, že Arzerra v kombinácii s bendamustínom je efektívnou liečbou, pri ktorej sa dosahuje ORR u 95 % pacientov (95 % IS: 85, 99) a CR u 43 % pacientov. Viac ako polovica pacientov (56 %) s CR mala negatívne MRD po ukončení liečby v štúdií.

K dispozícii nie sú žiadne údaje porovnávajúce Arzerru v kombinácii s bendamustínom alebo s chlorambucilom oproti režimu založenému na rituximabe, akým je napríklad rituximab s chlorambucilom. Prínos takejto novej kombinácie oproti režimu založenému na rituximabe preto nie je známy.

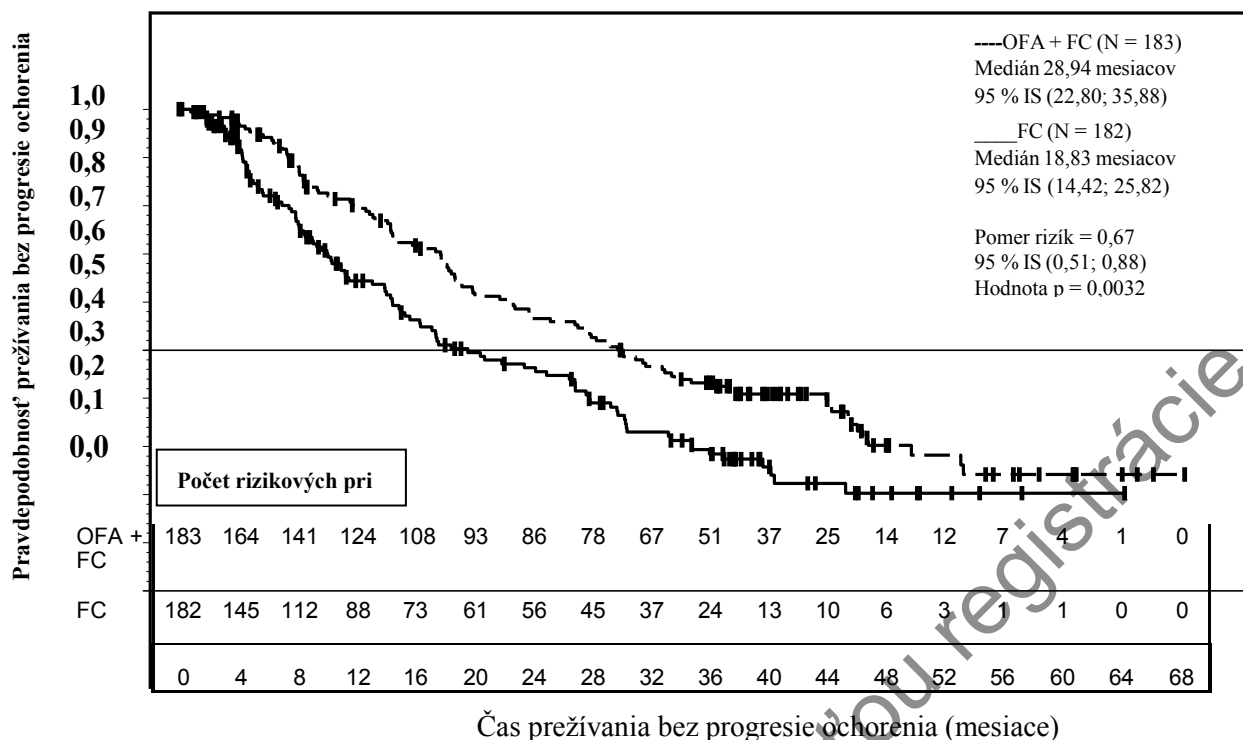
### Recidivujúca CLL

V štúdií OMB110913 (randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia s paralelným usporiadaním skupín) sa hodnotila účinnosť ofatumumabu v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom oproti fludarabínu a cyklofosfamidu u 365 pacientov s recidivujúcou CLL (definované ako pacient, ktorý dostal najmenej jednu predchádzajúcu CLL liečbu a toho času dosiahol úplnú alebo čiastočnú remisiu/odpoveď, ale po období šiestich alebo viac mesiacov sa u neho potvrdila progresia ochorenia). Východiskové hodnoty ochorenia a prognostické markery boli medzi oboma liečebnými ramenami dobre vyvážené a boli typické pre populáciu s recidivujúcou CLL. Medián veku pacientov bol 61 rokov (rozpätie: 32 až 90 rokov, 7 % bolo vo veku 75 rokov a viac), 60 % bolo mužského pohlavia a 16 %, 55 % a 28 % pacientov bolo podľa Binetovej stupnice v štádiu A, B a C, v uvedenom poradí. Väčšina pacientov (81 %) dostala 1 – 2 predchádzajúce cykly liečby (z toho približne 50 % dostalo jednu predchádzajúcu liečbu) a 21 % pacientov bolo predtým liečených rituximabom. Medián CIRS skóre bol 7 (rozpätie: 4 až 17), 36 % pacientov malo CrCL < 70 ml/min, 93 % pacientov malo ECOG 0 alebo 1. Obmedzené údaje sú k dispozícii u heterogénnej nebelošskej populácie a u pacientov s hodnotu výkonnostného stavu ECOG 2.

Pacientom sa podával ofatumumab vo forme intravenózneho infúzie (cyklus 1: 300 mg na 1. deň a 1000 mg na 8. deň; nasledujúce cykly: 1000 mg v 1. deň každých 28 dní). Približne 90 % pacientov dostalo 3 – 6 cyklov ofatumumabu a 66 % ukončilo 6 cyklov.

Primárny koncový ukazovateľ prežívania bez progresie (PFS) hodnotený zaslepenou nezávislou posudkovou komisiou (IRC) podľa aktualizovaných smerníc NCI-WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group) (2008) bol v ramene ofatumumabu s fludarabínom a cyklofosfamidom (OFA+FC) oproti ramenu s fludarabínom a cyklofosfamidom (FC) predĺžený (28,9 mesiacov oproti 18,8 mesiacom; HR: 0,67; 95 % IS: 0,51 – 0,88;  $p = 0,0032$ ), čo viedlo k 10-mesačnému zlepšeniu strednej hodnoty PFS (pozri graf 2). PFS podľa investigátorov (lokálneho hodnotenia) bolo zhodné s primárnym koncovým ukazovateľom a viedlo k približne k 11-mesačnému zlepšeniu strednej hodnoty PFS (OFA+FC 27,2 mesiacov oproti 16,8 mesiacom pre FC; HR = 0,66 (95 % IS: 0,51; 0,85;  $p = 0,0009$ )).

**Graf 2** Kaplanove-Meierove odhady PFS pri recidivujúcej CLL



Miera celkovej odpovede (ORR, *overall response rate*) bola tiež hodnotená zo strany IRC podľa smerníc NCI-WG (2008). ORR bola vyššia pri OFA+FC oproti FC (84 % oproti 68 %,  $p = 0,0003$ ). Medián času do ďalšej liečby bol v ramene OFA+FC oproti ramenu FC dlhší (48,1 mesiacov oproti 40,1 mesiacov; HR: 0,73; 95 % IS: 0,51 – 1,05). Medián času do progresie bol dlhší v ramene OFA+FC oproti ramenu FC (42,1 mesiacov oproti 26,8 mesiacov; HR: 0,63; 95 % IS: 0,45 – 0,87).

Pri mediáne sledovania približne 34 mesiacov sa zaznamenalo 67 úmrtí (37 %) v ramene OFA+FC a 69 úmrtí (38 %) v ramene FC. Pre celkové prežívanie sa preukázal výsledok HR = 0,78 (56,4 mesiacov oproti 45,8 mesiacom pri ramene OFA+FC oproti ramenu FC; 95 % IS: 0,56 – 1,09;  $p = 0,1410$ ).

### Refraktérna CLL

Arzerra bola podávaná v monoterapii 223 pacientom s refraktérnou CLL (štúdia Hx-CD20-406). Medián veku pacientov bol 64 rokov (rozmedzie: 41 až 87 rokov) a väčšina z nich boli muži (73 %) a belosi (96 %). Medián predchádzajúcich terapií, vrátane liečby rituximabom (57 %), ktoré pacienti podstúpili bol 5. Z týchto 223 pacientov bolo 95 refraktérnych na liečbu fludarabínom a alemtuzumabom (definované ako nedosiahnutie aspoň čiastočnej odpovede pri liečbe fludarabínom alebo alemtuzumabom alebo progresia ochorenia do 6 mesiacov od poslednej dávky fludarabínu alebo alemtuzumabu). Predliečebné cytogenetické (FISH) údaje boli k dispozícii u 209 pacientov. Tridsaťšesť pacientov malo normálny karyotyp a chromozómové aberácie sa zistili u 174 pacientov; 47 pacientov malo deléciu 17p, 73 pacientov malo deléciu 11q, 23 pacientov malo trizómiu 12q a 31 pacientov malo deléciu 13q ako jedinú aberáciu.

U 49 % pacientov refraktérnych na liečbu fludarabínom a alemtuzumabom sa zaznamenal ORR (súhrn údajov o účinnosti zo štúdie si pozrite v tabuľke 3). Pacienti, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu rituximabom, buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi, dosiahli odpoveď na liečbu Arzerrou v podobnom percente ako pacienti bez predchádzajúcej liečby rituximabom.

**Tabuľka 3. Súhrn údajov o odpovedi na liečbu Arzerrou u pacientov s refraktérnou CLL**

| (Primárny) cieľ <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                         | Pacienti refraktérni na liečbu fludarabínom a alemtuzumabom<br>n = 95 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Výskyt celkovej odpovede na liečbu<br>Pacienti odpovedajúci na liečbu, n (%)<br>95,3 % IS (Interval spoľahlivosti) (%)                                                                                                               | 47 (49)<br>39, 60                                                     |
| Percento pacientov odpovedajúcich na liečbu po predchádzajúcej liečbe rituximabom<br>Pacienti odpovedajúci na liečbu, n (%)<br>95 % IS (%)                                                                                           | 25/56 (45)<br>31, 59                                                  |
| Percento pacientov odpovedajúcich na liečbu u pacientov s chromozómovou abnormalitou<br>Delécia 17p<br>Pacienti odpovedajúci na liečbu, n (%)<br>95 % CI (%)<br>Delécia 11q<br>Pacienti odpovedajúci na liečbu, n (%)<br>95 % IS (%) | 10/27 (37)<br>19, 58<br>15/32 (47)<br>29, 65                          |
| Medián celkového prežívania<br>Mesiace<br>95 % IS                                                                                                                                                                                    | 13,9<br>9,9; 18,6                                                     |
| Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia<br>Mesiace<br>95 % IS                                                                                                                                                                   | 4,6<br>3,9; 6,3                                                       |
| Medián trvania odpovede na liečbu<br>Mesiace<br>95 % IS                                                                                                                                                                              | 5,5<br>3,7; 7,2                                                       |
| Medián času do nasledujúcej liečby CLL<br>Mesiace<br>95 % IS                                                                                                                                                                         | 8,5<br>7,2; 9,9                                                       |
| <sup>1</sup> Výskyt celkovej odpovede na liečbu hodnotila nezávislá komisia pomocou odporúčaní NCI-WG pre CLL z roku 1996.                                                                                                           |                                                                       |

Zlepšenie sa preukázalo aj v zložkách NCIWG kritérií odpovede na liečbu. Tieto zložky zahŕňali zlepšenie v súvislosti s konštitučnými príznakmi, lymfadenopatiou, organomegáliou alebo cytopéniami (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4. Súhrn údajov o zlepšení klinického stavu trvajúcom minimálne 2 mesiace u refraktérnych pacientov s abnormalitami pred liečbou**

| Cieľ účinnosti alebo hematologický parameter <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pacienti s prínosom liečby/pacienti s abnormalitou pred liečbou (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Pacienti refraktérni na liečbu fludarabínom a alemtuzumabom         |
| Počet lymfocytov<br>≥ 50 % pokles<br>Normalizácia ( $\leq 4 \times 10^9/l$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 49/71 (69)<br>36/71 (51)                                            |
| Úplný ústup konštitučných príznakov <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 21/47 (45)                                                          |
| Lymfadenopatia <sup>c</sup><br>≥ 50 % zlepšenie<br>Úplný ústup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 51/88 (58)<br>17/88 (19)                                            |
| Splenomegália<br>≥ 50 % zlepšenie<br>Úplný ústup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 27/47 (57)<br>23/47 (49)                                            |
| Hepatomegália<br>≥ 50 % zlepšenie<br>Úplný ústup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14/24 (58)<br>11/24 (46)                                            |
| Hemoglobín < 11 g/dl pred liečbou a > 11 g/dl po liečbe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12/49 (24)                                                          |
| Počet trombocytov $\leq 100 \times 10^9/l$ pred liečbou a > 50 % zvýšenie alebo > $100 \times 10^9/l$ po liečbe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 19/50 (38)                                                          |
| Počet neutrofilov < $1 \times 10^9/l$ pred liečbou a > $1,5 \times 10^9/l$ po liečbe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1/17 (6)                                                            |
| <sup>a</sup> S vylúčením návštev pacientov od dátumu podania prvej transfúzie, liečby erytropoetínom alebo liečby rastovými faktormi. Pri pacientoch s chýbajúcimi údajmi pred začatím liečby sa údaje z posledného skríningového/neplánovaného vyšetrenia preniesli do obdobia pred začatím liečby.<br><sup>b</sup> Úplný ústup konštitučných príznakov (horúčka, nočné potenie, únava, úbytok telesnej hmotnosti) definovaný ako prítomnosť akýchkoľvek príznakov pred liečbou a následne neprítomnosť príznakov.<br><sup>c</sup> Lymfadenopatia meraná ako výsledná hodnota súčtu druhých mocnín dvoch najväčších rozmerov zistených fyzikálnym vyšetrením. |                                                                     |

Arzerra bola podaná aj skupine pacientov ( $n = 112$ ) s rozsiahlou „bulky“ lymfadenopatiou (definovanou ako aspoň jedna lymfatická uzlina > 5 cm), ktorí boli taktiež refraktérni na liečbu fludarabínom. ORR v tejto skupine bol 43 % (95,3 % IS: 33, 53). Medián prežívania bez príznakov progresie ochorenia bol 5,5 mesiaca (95 % IS: 4,6; 6,4) a medián celkového prežívania bol 17,4 mesiaca (95 % IS: 15,0; 24,0). 38 % pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu rituximabom, odpovedalo na liečbu (95 % IS: 23, 61). Títo pacienti taktiež dosiahli podobné klinické zlepšenie, v zmysle cieľov účinnosti a hematologických parametrov uvedených vyššie, porovnateľné s pacientmi refraktérnymi na liečbu fludarabínom aj alemtuzumabom.

Okrem toho bola Arzerrou liečená skupina pacientov ( $n = 16$ ), ktorí netolerovali alebo neboli vhodní na liečbu fludarabínom a/alebo netolerovali liečbu alemtuzumabom. Výskyt celkovej odpovede na liečbu v tejto skupine bol 63 % (95,3 % IS: 35, 85).

Otvorená, randomizovaná štúdia (OMB114242) s dvoma skupinami sa uskutočnila u pacientov s CLL s rozsiahlou „bulky“ lymfadenopatiou, ktorí boli refraktérni na liečbu fludarabínom a u ktorých zlyhali aspoň 2 predchádzajúce liečby ( $n = 122$ ), a porovnála Arzerrou v monoterapii ( $n = 79$ ) s liečbou zvolenou lekármi (physicians' choice, PC) ( $n = 43$ ). Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v primárnom ciele, ktorým bolo PFS (5,4 vs. 3,6 mesiaca, HR=0,79,  $p=0,27$ ) hodnotené IRC. PFS v skupine s Arzerrou v monoterapii bolo porovnateľné s výsledkami pozorovanými pri Arzerre v monoterapii v štúdii Hx-CD20-406.

Štúdiá zisťujúca optimálny rozsah dávky (Hx-CD20-402) sa uskutočnila s 33 pacientmi s recidivujúcou alebo refraktérnou CLL. Priemerný vek pacientov bol 61 rokov (rozmedzie: 27 až 82 rokov) a väčšina z nich boli muži (58 %) a belosi. Liečba Arzerrou (podávaná formou infúzie raz týždenne počas 4 týždňov) viedla k výskytu objektívnej odpovede na liečbu u 50 % pacientov v skupine s najvyššou dávkou (1. dávka: 500 mg; 2., 3. a 4. dávka: 2000 mg) a dosiahlo sa pri nej 12 čiastočných remisii ochorenia a jedna nodulárna čiastočná remisia. V skupine s najvyššou dávkou bol medián času do progresie ochorenia 15,6 týždňa (95 % IS: 15; 22,6) v analýze všetkých pacientov a 23 týždňov (IS: 20; 31,4) u pacientov odpovedajúcich na liečbu. Trvanie odpovede na liečbu bolo 16 týždňov (IS: 13; 19) a čas do nasledujúcej liečby CLL bol 52,4 týždňa (IS: 36,9 - nehodnotiteľné).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Arzerrou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou lymfocytovou leukémiou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Celkovo sa farmakokinetika ofatumumabu zhodovala pri všetkých indikáciách, či už sa podával v monoterapii alebo v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom, alebo chlorambucilom. Ofatumumab má nelineárnu farmakokinetiku, ktorá súvisí so znižovaním jeho klírensu v priebehu času.

#### Absorpcia

Arzerra sa podáva intravenóznou infúziou; o absorpcii preto nemožno hovoriť.

#### Distribúcia

Ofatumumab má malý distribučný objem a priemerné hodnoty  $V_{ss}$  boli v rozsahu od 1,7 po 8,1 l vo všetkých štúdiách, pri všetkých veľkostiach dávky a pri každej podanej infúzii.

#### Biotransformácia

Ofatumumab je proteín, pri ktorom očakávaná metabolická cesta spočíva v degradácii na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny sprostredkované všadeprítomnými proteolytickými enzýmami. Klasické biotransformačné štúdie sa neuskutočnili.

#### Eliminácia

Ofatumumab sa vylučuje dvoma cestami: cestou nezávislou od cieľovej štruktúry ako ostatné molekuly IgG a cestou sprostredkovanou cieľovou štruktúrou, ktorá súvisí s väzbou na B-bunky. Po podaní prvej infúzie ofatumumabu došlo k rýchlej a trvalej deplécii  $CD20^+$  B-buniek, čo viedlo k zníženému počtu  $CD20^+$  buniek, ktoré boli dostupné pre naviazanie protilátky pri následných infúziách. V dôsledku toho boli hodnoty klírensu ofatumumabu nižšie a hodnoty  $t_{1/2}$  boli významne vyššie po neskoršie podaných infúziách ako po úvodnej infúzii; počas opakovaného podávania infúzie raz týždenne došlo k vyššiemu nárastu hodnôt AUC a  $C_{max}$  oproti očakávanej kumulácii vychádzajúcej z údajov pri podaní prvej infúzie.

Hlavné farmakokinetické parametre ofatumumabu podávaného v monoterapii alebo v kombinácii sú zhrnuté v tabuľke 5.

**Tabuľka 5 Farmakokinetické parametre ofatumumabu (geometrický priemer)**

| Skupina pacientov (liečba)                             | Dávkovacia schéma                                                  | Cyklus <sup>(1)</sup> | C <sub>max</sub> (µg/ml) | AUC (µg.h/ml) | CL (ml/h) | t <sub>½</sub> (dni) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------|-----------|----------------------|
| Refraktérna CLL (ofatumumab)                           | 1. infúzia (300 mg)                                                | 1. cyklus             | 61,4                     |               |           |                      |
|                                                        | 2000 mg: 8 týždňových infúzií s nasledovnými 4-mesačnými infúziami | 12. dávka             | 827                      | 166 000       | 12,1      | 11,5                 |
|                                                        | 1. infúzia (300 mg)                                                | 1. cyklus             | 51,8                     | 2620          |           |                      |
| Predtým neliečení pacienti (ofatumumab + chlorambucil) | 1000 mg mesačné infúzie                                            | 4. cyklus             | 285                      | 65100         | 15,4      | 18,5                 |
|                                                        | 1. infúzia (300 mg)                                                | 1. cyklus             | 61,4                     | 3560          |           |                      |
| Recidivujúca CLL (ofatumumab + FC)                     | 1000 mg na 8. deň                                                  | 4. cyklus             | 313                      | 89100         | 11,2      | 19,9                 |
|                                                        | 1. cyklu s nasledovnými 1000 mg mesačnými infúziami                |                       |                          |               |           |                      |
|                                                        |                                                                    |                       |                          |               |           |                      |

<sup>(1)</sup> Cyklus, pre ktorý sú v tejto tabuľke uvedené farmakokinetické parametre.

C<sub>max</sub>: maximálna koncentrácia ofatumumabu na konci infúzie, AUC: expozícia ofatumumabu počas dávkovacieho obdobia, CL: klírens ofatumumabu po opakovanom podávaní, T<sub>½</sub>: terminálny polčas  
Čísla sú zaokrúhlené na tri významné číslice

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Vo farmakokinetickej analýze populácie z viacerých štúdií vykonanej s pacientmi vo veku od 21 do 87 rokov sa zistilo, že vek nie je významný faktor vplývajúci na farmakokinetiku ofatumumabu.

##### Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa pediatrických pacientov.

##### Pohlavie

V analýze populácie z viacerých štúdií sa zistilo, že pohlavie má mierny vplyv (12 %) na centrálny distribučný objem ofatumumabu, pričom u žien sa zistili vyššie hodnoty C<sub>max</sub> a AUC (48 % pacientov v tejto analýze tvorili muži a 52 % tvorili ženy); tieto účinky sa nepovažujú za klinicky významné a neodporúča sa žiadna úprava dávky.

##### Porucha funkcie obličiek

V analýze populácie z viacerých štúdií sa zistilo, že klírens kreatinínu vypočítaný pred liečbou nie je významný faktor vplývajúci na farmakokinetiku ofatumumabu u pacientov s vypočítanými hodnotami klírnsu kreatinínu v rozmedzí od 26 do 287 ml/min. Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) sa neodporúča žiadna úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

### Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie pečene. Molekuly IgG1 ako ofatumumab sú katabolizované všadeprítomnými proteolytickými enzýmami, ktoré sa neobmedzujú na tkanivo pečene; zmeny funkcie pečene preto pravdepodobne nemajú žiadny vplyv na vylučovanie ofatumumabu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Intravenózne a subkutánne podanie ofatumumabu opiciam viedlo k očakávanej deplícii periférnych B-buniek a B-buniek v lymfoidnom tkanive, a to bez súvisiacich toxikologických nálezov. Tak ako sa očakávalo, zaznamenalo sa zníženie IgG sprostredkovej humorálnej imunitnej odpovede na hemocyanín z *Megathura crenulata*, ale nezistili sa žiadne účinky na reakcie z precitlivosti oneskoreného typu. U niektorých zvierat došlo k zvýšenej deštrukcii červených krviniek pravdepodobne následkom obalenia červených krviniek opičími protilátkami proti liečivu. Zodpovedajúce zvýšenie počtu retikulocytov pozorované u týchto opíc svedčilo o regeneratívnej odpovedi kostnej drene.

Intravenózne podanie ofatumumabu gravidným opiciam rodu *Cynomolgus* v dávke 100 mg/kg raz týždenne od 20. po 50. deň gestácie nevyvolalo toxické prejavy u matky ani u plodu ani teratogenitu. Na konci organogenézy (48. deň gestácie) zodpovedala expozícia ofatumumabu ( $AUC_{inf}$ ) 0,46- až 3,6-násobku expozície u ľudí po ôsmej infúzii maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (MRHD, maximum recommended human dose) 2000 mg. Na 100. deň gestácie sa v pupočníkovej krvi plodu a v tkanive sleziny plodu zaznamenala deplécia B-buniek súvisiaca s farmakologickým účinkom ofatumumabu. Hmotnosť sleziny sa znížila o približne 15 % v skupine nízkej dávky a o približne 30 % v skupine vysokej dávky v porovnaní s východiskovými hodnotami. Štúdie prenátálneho a postnatálneho vývoja sa neuskutočnili. Postnatálna obnova počtu B-buniek sa preto nepreukázala.

Keďže ofatumumab je monoklonálna protilátka, štúdie genotoxicity a karcinogenicity sa s ofatumumabom neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Arginín  
Octan sodný (E262)  
Chlorid sodný  
Polysorbát 80 (E433)  
Dihydrát edetanu disodného (E386)  
Kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH)  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Injekčná liekovka

3 roky.

#### Riedený infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita riedeného infúzneho roztoku je za normálnych podmienok (teplota nižšia ako 25 °C) preukázaná na 48 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní riedeného infúzneho roztoku pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C, pokiaľ sa príprava/riedenie uskutočnilo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2°C – 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

##### Arzerra 100 mg infúzny koncentrát

Injekčné liekovky z číreho skla typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a s hliníkovým viečkom obsahujúce 5 ml infúzneho koncentrátu.

Arzerra je dostupná v baleniach po 3 injekčných liekovkách.

##### Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát

Injekčné liekovky z číreho skla typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a s hliníkovým viečkom obsahujúce 50 ml infúzneho koncentrátu.

Arzerra je dostupná v baleniach po 1 injekčnej liekovke.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

##### Riedenie

Infúzny koncentrát Arzerry neobsahuje konzervačnú látku; preto sa má riedenie uskutočniť v aseptických podmienkach. Riedený infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín od prípravy. Nepoužitý roztok zostávajúci po tomto čase sa má zlikvidovať.

##### Pred riedením Arzerry

Skontrolujte, či koncentrát Arzerry pred riedením neobsahuje cudzorodé častice a nemá zmenenú farbu. Ofatumumab má byť číry až svetložltý roztok. Nepoužívajte koncentrát Arzerry, ak došlo k zmene jeho farby.

Pri tejto kontrole injekčnou liekovkou s ofatumumabom netrepte.

##### Ako riediť infúzny roztok

Koncentrát Arzerry sa pred podaním musí aseptickým spôsobom riediť v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

##### *Arzerra 100 mg infúzny koncentrát*

300 mg dávka - Použite 3 injekčné liekovky (celkovo 15 ml, 5 ml na injekčnú liekovku)

- Z 1000 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) odoberte a zlikvidujte 15 ml;
- Odoberte 5 ml ofatumumabu z každej z 3 injekčných liekoviek a vstreknite do 1000 ml vaku;
- Riedený roztok netrepte; premiešajte ho jemným prevrátením.

### *Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát*

1000 mg dávka: Použite 1 injekčnú liekovku (celkovo 50 ml, 50 ml na injekčnú liekovku)

- Z 1000 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) odoberte a zlikvidujte 50 ml;
- Odoberte 50 ml ofatumumabu z injekčnej liekovky a vstreknite do 1000 ml vaku;
- Riedený roztok netrepte; premiešajte ho jemným prevrátením.

2000 mg dávka: Použite 2 injekčné liekovky (celkovo 100 ml, 50 ml na injekčnú liekovku)

- Z 1000 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) odoberte a zlikvidujte 100 ml;
- Odoberte 50 ml ofatumumabu z každej z 2 injekčných liekoviek a vstreknite do 1000 ml vaku;
- Riedený roztok netrepte; premiešajte ho jemným prevrátením.

### Ako podať riedený roztok

Arzerra sa nesmie podať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie. Podajte pomocou intravenózne infúznej pumpy.

Infúzny roztok sa musí podať do 24 hodín od prípravy. Nepoužitý roztok zostávajúci po tomto čase sa musí zlikvidovať.

Arzerra sa nesmie zmiešať ani podávať formou infúzie s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Aby sa tomuto predišlo, pred a po podaní ofatumumabu prepláchnite infúznú hadičku injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

### Predtým neliečená CLL a recidivujúca CLL

Pri prvej infúzii podávajte liek 4,5 hodiny (pozri časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy:

Ak pri prvej infúzii nedošlo k závažnej nežiaducej reakcii, zvyšné infúzie po 1000 mg sa majú podávať 4 hodiny (pozri časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy. Ak sa zaznamenajú akékoľvek nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a s jej podávaním sa má opätovne začať, až keď je stav pacienta stabilný (pozri časť 4.2 pre ďalšie informácie).

### Infúzna schéma

| Čas po začiatku infúzie (minúty) | 1. infúzia                   | Následné infúzie*            |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                  | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) |
| 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                          |

\*Ak sa predchádzajúca infúzia skončila bez závažných ADR súvisiacich s infúziou. Ak sa pozorovali akékoľvek ADR súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a v podávaní sa má pokračovať, keď sa pacientov stav ustáli (pozri časť 4.2).

## Refraktérna CLL

Pri prvej a druhej infúzii podávajú liek 6,5 hodiny (pozri časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy:

Ak pri druhej infúzii nedošlo k závažnej nežiaducej reakcii, zvyšné infúzie (3. - 12.) sa majú podávať 4 hodiny (pozri časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy. Ak sa zaznamenajú akékoľvek nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a s jej podávaním sa má opätovne začať, až keď je stav pacienta stabilný (pozri časť 4.2 pre ďalšie informácie).

### Infúzna schéma

| Čas po začiatku infúzie (minúty) | 1. a 2. infúzia              | 3.* až 12. infúzia           |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                  | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) |
| 0-30                             | 12                           | 25                           |
| 31- 60                           | 25                           | 50                           |
| 61-90                            | 50                           | 100                          |
| 91-120                           | 100                          | 200                          |
| 121+                             | 200                          | 400                          |

\*Ak sa druhá infúzia skončila bez závažných ADR súvisiacich s infúziou. Ak sa pozorovali akékoľvek ADR súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a v podávaní sa má pokračovať, keď sa pacientov stav ustáli (pozri časť 4.2).

Ak sa zaznamenajú akékoľvek nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa musí znížiť (pozri časť 4.2).

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Arzerra 100 mg infúzny koncentrát

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát

EU/1/10/625/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. apríl 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. február 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A  
VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

#### **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATULEA****1. NÁZOV LIEKU**

Arzerra 100 mg infúzny koncentrát  
ofatumumab

**2. LIEČIVO**

Jeden ml obsahuje 20 mg ofatumumabu.  
Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg ofatumumabu v 5 ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež: arginín, octan sodný (E262), chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), dihydrát edetanu disodného (E386), kyselina chlorovodíková (E507), voda na injekciu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát.

100 mg/5 ml

3 injekčné liekovky

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútrožilové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať a prepravovať v chlade.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/10/625/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA</b> |
|---------------------------------------|

Arzerra 100 mg sterilný koncentrát  
ofatumumab  
i.v.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH<br/>JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

100 mg/5 ml

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATULEA****1. NÁZOV LIEKU**

Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát  
ofatumumab

**2. LIEČIVO**

Jeden ml obsahuje 20 mg ofatumumabu.  
Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg ofatumumabu v 50 ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež: arginín, octan sodný (E262), chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), dihydrát edetanu disodného (E386), kyselina chlorovodíková (E507), voda na injekciu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát.

1000 mg/50 ml

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútrožilové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať a prepravovať v chlade.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/10/625/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA</b> |
|---------------------------------------|

Arzerra 1000 mg sterilný koncentrát  
ofatumumab  
i.v.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH<br/>JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

1000 mg/50 ml

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

**Arzerra 100 mg infúzny koncentrát**  
**Arzerra 1000 mg infúzny koncentrát**  
ofatumumab

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Arzerra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Arzerru
3. Ako sa podáva Arzerra
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Arzerru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Arzerra a na čo sa používa

Arzerra obsahuje ofatumumab, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky.

**Arzerra sa používa na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).** CLL je rakovina krvi, ktorá postihuje druh bielych krviniek nazývaných lymfocyty. Lymfocyty sa príliš rýchlo rozmnožujú a príliš dlho žijú, a preto v krvi kolujú vo veľmi veľkom počte. Ochorenie môže postihnúť aj ďalšie orgány v tele. Protilátka obsiahnutá v Arzerre rozpozná látku na povrchu lymfocytov a spôsobí smrť lymfocytov.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Arzerru

**Nesmiete dostať Arzerru:**

- ak ste alergický (precitlivený) na ofatumumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Poradte sa so svojím lekárom, ak si myslíte, že sa vás to môže týkať.

#### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako dostanete Arzerru, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak máte **problémy so srdcom**,
- ak máte **pľúcne ochorenie**,

Poradte sa so svojím lekárom, ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedeného môže týkať. Počas liečby Arzerrou môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia.

Váš lekár vám môže vyšetriť množstvo elektrolytov, ako napríklad horčíka a draslíka v krvi pred začiatkom a počas liečby Arzerrou. váš lekár vás môže liečiť, ak sa zistí porucha rovnováhy elektrolytov.

#### **Očkovanie a Arzerra**

Ak máte podstúpiť akékoľvek očkovanie, lekárovi alebo osobe, ktorá vám podáva očkovaciu látku, povedzte, že sa liečite Arzerrou. Vaša reakcia na očkovaciu látku môže byť oslabená a nemusíte byť úplne chránený.

## Hepatitída B

Pred začiatkom liečby Arzerrou musíte podstúpiť vyšetrenie na hepatitídu B (ochorenie pečene). Ak ste prekonalí hepatitídu B, Arzerra by u vás mohla spôsobiť jej opätovné vzplanutie. Váš lekár vás možno bude liečiť vhodným protívírusovým liekom, aby tomuto zabránil.

Ak máte alebo ste mali hepatitídu B, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám podajú Arzerru.

## Reakcie na infúziu

Lieky tohto typu (monoklonálne protilátky) môžu spôsobovať reakcie na infúziu, keď sa do tela podávajú injekčne. Podávajú vám lieky, ako napríklad antihistaminiká, steroidy alebo lieky proti bolesti, ktoré pomôžu znížiť výskyt akejkoľvek reakcie. Pozrite si aj časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Ak si myslíte, že ste takú reakciu prekonalí v minulosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám podajú Arzerru.

## Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri užívaní lieku ako Arzerra bolo hlásené závažné a život ohrozujúce ochorenie mozgu, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). **Ihneď povedzte svojmu lekárovi**, ak máte stratu pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti pri chôdzi alebo stratu zraku. Ak ste mali tieto príznaky pred liečbou liekom Arzerra, **ihneď oznámte svojmu lekárovi** akékoľvek zmeny v týchto príznakoch.

## Obštrukcia čreva

**Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom**, ak máte zápchu, opuch brucha alebo bolesť brucha. Toto môžu byť príznaky upchatia čreva, predovšetkým počas skorých štádií vašej liečby.

## Deti a dospievajúci

Nie je známe, či Arzerra účinkuje u detí a dospievajúcich. Preto sa Arzerru neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

## Iné lieky a Arzerra

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov rastlinného pôvodu a iných liekov, ktoré si môžete zadovážiť bez lekárskeho predpisu.

## Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Arzerru sa zvyčajne neodporúča používať počas tehotenstva.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Váš lekár zváži, aký má počas tehotenstva liečba Arzerrou prínos pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.
- Používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu počas liečby Arzerrou a počas najmenej 12 mesiacov po podaní poslednej dávky Arzerrou. Poradte sa so svojím lekárom, ak po tomto období plánujete otehotnieť.
- Ak počas liečby Arzerrou predsa otehotníte, povedzte to svojmu lekárovi.

Nie je známe, či sa zložky obsiahnuté v Arzerre vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Arzerrou a počas 12 mesiacov po poslednej dávke.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Arzerra pravdepodobne neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## Arzerra obsahuje sodík

Arzerra obsahuje 34,8 mg sodíka v každej 300 mg dávke, 116 mg sodíka v každej 1000 mg dávke a 232 mg sodíka v každej 2000 mg dávke. Musíte to vziať do úvahy, ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

### 3. Ako sa podáva Arzerra

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia Arzerry, opýtajte sa lekára alebo zdravotnej sestry, ktorá vám podáva infúziu.

#### Zvyčajná dávka

Zvyčajná dávka Arzerry pri prvej infúzii je 300 mg. Pri zvyšných infúziách sa táto dávka bude zvyšovať, a to zvyčajne až na 1000 mg alebo 2000 mg.

#### Ako sa Arzerra podáva

Arzerra sa podáva do žily (vnútrožilovo) formou infúzie (po kvapkách) trvajúcej niekoľko hodín.

**Ak ste predtým ešte neboli liečení na CLL, podajú vám najviac 13 infúzií.** Podajú vám úvodnú infúziu a o 7 dní neskôr vám podajú druhú infúziu. Zvyšné infúzie sa potom budú podávať raz mesačne počas 11 mesiacov.

**Ak ste boli predtým liečení na CLL, ale choroba sa vám vrátila, podajú vám najviac 7 infúzií.** Podajú vám úvodnú infúziu a o 7 dní neskôr vám podajú druhú infúziu. Zvyšné infúzie sa potom budú podávať raz mesačne počas 6 mesiacov.

**Ak ste predtým už boli liečení na CLL, zvyčajne vám podajú celkovo 12 infúzií.** Infúziu vám budú podávať raz týždenne počas ôsmich týždňov. Potom bude nasledovať štvor- až päťtýždňová prestávka. Zvyšné infúzie sa potom budú podávať raz mesačne počas štyroch mesiacov.

#### Lieky podávané pred každou infúziou

Pred každou infúziou Arzerry vám podajú **premedikáciu** - lieky, ktoré pomáhajú znížiť výskyt akýchkoľvek reakcií na infúziu. Medzi takéto lieky môžu patriť antihistaminiká, steroidy a lieky proti bolesti. Budú vás dôsledne kontrolovať, a ak sa u vás nejaké reakcie predsa vyskytnú, tieto sa budú liečiť.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

#### Reakcie súvisiace s infúziou

Lieky tohto typu (monoklonálne protilátky) môžu spôsobovať reakcie súvisiace s infúziou, ktoré sú občas závažné a môžu spôsobiť smrť. Ich výskyt je pravdepodobnejší počas podávania prvej infúzie.

**Veľmi časté príznaky reakcie súvisiacej s infúziou** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- napínanie na vracanie (nauzea)
- vysoká teplota
- kožná vyrážka
- dýchavičnosť, kašeľ
- hnačka
- nedostatok energie

**Časté príznaky reakcie súvisiacej s infúziou** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- alergické reakcie, niekedy závažné, ktorých príznaky zahŕňajú vyvýšenú a svrbivú vyrážku (žihľavka), opuch tváre alebo úst (angioedém), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním a kolaps
- ťažkosti s dýchaním, namáhavé dýchanie, pocit zovretia hrudníka, kašeľ
- nízky krvný tlak (môže spôsobiť závraty pri postavení sa)
- návaly tepla
- nadmerné potenie
- triaška alebo chvenie
- rýchly tlkot srdca
- bolesť hlavy
- bolesť chrbta
- vysoký krvný tlak
- bolesť alebo podráždenie hrdla
- upchaný nos

**Menej časté príznaky reakcie súvisiacej s infúziou** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku, ktorého príznaky zahŕňajú dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny úrovni vedomia, nízky tlak krvi s miernym celkovým svrbením alebo bez neho, sčervenanie kože, opuch tváre a/alebo hrdla, modré sfarbenie pier, jazyka alebo kože
- tekutina v pľúcach (pľúcny edém) spôsobujúca dýchavičnosť
- pomalý tlkot srdca
- modré sfarbenie pier a končatín (možné príznaky hypoxie)

**Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

**Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Veľmi časté vedľajšie účinky**

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach spôsobené infekciou
- horúčka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, sipot, možné príznaky infekcie pľúc alebo dýchacích ciest (dýchacej sústavy), vrátane zápalu pľúc
- bolesť hrdla, pocit tlaku alebo bolesti v lícach a v čele, infekcie ucha, nosa alebo hrdla.

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť pri krvných vyšetreniach:

- nízke hladiny bielych krviniek (neutropénia)
- nízke hladiny červených krviniek (anémia).

**Časté vedľajšie účinky**

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- horúčka alebo prípadne veľmi nízka telesná teplota, bolesť hrudníka, dýchavičnosť alebo zrýchlené dýchanie, triaška, zimnica, zmätenosť, závraty, znížené močenie a zrýchlený pulz (možné príznaky infekcie krvi)
- ťažkosti a bolesť pri močení, zvýraznený pocit potreby na močenie, infekcie močových ciest
- pásový opar, opar (možné príznaky herpetickej vírusovej infekcie, ktoré môžu byť potenciálne závažné).

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť pri krvných vyšetreniach:

- nízke hladiny krvných doštičiek v krvi (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi).

### **Menej časté vedľajšie účinky**

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- upchanie čreva, ktoré sa môže prejavovať ako bolesť žalúdka.
  - Ak máte pretrvávajúcu bolesť žalúdka, **čo najskôr vyhľadajte svojho lekára.**
- zožltnutie kože a očí, nevoľnosť, strata chuti do jedenia, tmavý moč (možné príznaky infekcie alebo opätovného vzplanutia hepatitídy B)
- strata pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti s chôdzou a strata zraku (možné príznaky progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie)
- zvýšenie množstva draslíka, fosfátu a kyseliny močovej v krvi, čo môže spôsobiť problémy s obličkami (syndróm z rozpadu nádoru)

Medzi príznaky tohto stavu patria:

- tvorba nižšieho množstva moču ako obvykle
- svalové kŕče.

Ak spozorujete tieto príznaky, **čo najskôr sa skontaktujte so svojím lekárom.**

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť pri krvných vyšetreniach:

- problémy so zrážaním krvi
- neschopnosť kostnej drene tvoriť dostatok červených alebo bielych krviniek.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Arzerra**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte a prepravujte v chlade (2°C – 8°C).

Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Riedený infúzny roztok uchováajte pri teplote 2°C až 8°C a použite do 24 hodín. Nepoužitý infúzny roztok sa musí zlikvidovať do 24 hodín od prípravy.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Arzerra obsahuje**

- Liečivo je ofatumumab. Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg ofatumumabu.
- Ďalšie zložky sú arginín, octan sodný (E262), chlorid sodný, polysorbát 80 (E433), dihydrát edetanu disodného (E386), kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH), voda na injekciu (pozri „Arzerra obsahuje sodík“ v časti 2).

### **Ako vyzerá Arzerra a obsah balenia**

Arzerra je bezfarebný až svetložltý infúzny koncentrát.

**Arzerra 100 mg** sa dodáva v balení obsahujúcom 3 injekčné liekovky. Každá sklenená injekčná liekovka je uzatvorená gumovou zátkou a hliníkovým viečkom a obsahuje 5 ml koncentrátu (100 mg ofatumumabu).

**Arzerra 1000 mg** sa dodáva v balení obsahujúcom 1 injekčnú liekovku. Každá sklenená injekčná liekovka je uzatvorená gumovou zátkou a hliníkovým viečkom a obsahuje 50 ml koncentrátu (1000 mg ofatumumabu).

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**Výrobca**

Glaxo Operations UK Limited (obchodujúca ako Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Spojené kráľovstvo.

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Norimberg, Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### 1) Pred riedením Arzerry

Skontrolujte, či koncentrát Arzerry pred riedením neobsahuje cudzorodé častice a nemá zmenenú farbu. Ofatumumab má byť číry až svetložltý roztok. Nepoužívajte koncentrát Arzerry, ak došlo k zmene jeho farby.

Pri tejto kontrole injekčnou liekovkou s ofatumumabom netrepte.

### 2) Ako riediť infúzny roztok

Koncentrát Arzerry sa pred podaním musí aseptickým spôsobom riediť v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

**300 mg dávka** - Použite tri 100 mg/5 ml injekčné liekovky (celkovo 15 ml, 5 ml na injekčnú liekovku):

- Z 1000 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) odoberte a zlikvidujte 15 ml;
- Odoberte 5 ml ofatumumabu z každej z troch 100 mg injekčných liekoviek a vstreknite do 1000 ml vaku;
- Riedený roztok netrepte; premiešajte ho jemným prevrátením.

**1000 mg dávka** - Použite jednu 1000 mg/50 ml injekčnú liekovku (celkovo 50 ml, 50 ml na injekčnú liekovku):

- Z 1000 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) odoberte a zlikvidujte 50 ml;
- Odoberte 50 ml ofatumumabu z 1000 mg injekčnej liekovky a vstreknite do 1000 ml vaku;
- Riedený roztok netrepte; premiešajte ho jemným prevrátením.

**2000 mg dávka** - Použite dve 1000 mg/50 ml injekčné liekovky (celkovo 100 ml, 50 ml na injekčnú liekovku):

- Z 1000 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) odoberte a zlikvidujte 100 ml;
- Odoberte 50 ml ofatumumabu z každej z dvoch 1000 mg injekčných liekoviek a vstreknite do 1000 ml vaku;
- Riedený roztok netrepte; premiešajte ho jemným prevrátením.

### 3) Ako podať riedený roztok

Arzerra sa nesmie podať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie. Podajte pomocou intravenózne infúznej pumpy.

Infúzny roztok sa musí podať do 24 hodín od prípravy. Nepoužitý roztok zostávajúci po tomto čase sa musí zlikvidovať.

Arzerra sa nesmie zmiešať ani podávať formou infúzie s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Aby sa tomuto predišlo, pred a po podaní ofatumumabu prepláchnite infúznou hadičku injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Predtým neliečená CLL a recidivujúca CLL:

Pri prvej infúzii podávajte liek 4,5 hodiny (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC), časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy:

Ak pri prvej infúzii nedošlo k závažnej nežiaducej reakcii, zvyšné infúzie po 1000 mg sa majú podávať 4 hodiny (pozri SmPC, časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy. Ak sa zaznamenajú akékoľvek nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a s jej podávaním sa má opätovne začať, až keď je stav pacienta stabilný (pozri SmPC, časť 4.2).

#### Infúzna schéma

| Čas po začiatku infúzie (minúty) | 1. infúzia                   | Následné infúzie*            |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                  | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) |
| 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                          |

\*Ak sa predchádzajúca infúzia skončila bez závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s infúziou. Ak sa pozorovali akékoľvek nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a v podávaní sa má pokračovať, keď sa pacientov stav ustáli (pozri SmPC, časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### Refraktérna CLL:

Pri prvej a druhej infúzii podávajú liek 6,5 hodiny (pozri SmPC, časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy:

Ak pri druhej infúzii nedošlo k závažnej nežiaducej reakcii, zvyšné infúzie (3. - 12.) sa majú podávať 4 hodiny (pozri SmPC, časť 4.2) periférnym alebo permanentným katétrom podľa nasledujúcej schémy. Ak sa zaznamenajú akékoľvek nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a s jej podávaním sa má opätovne začať, až keď je stav pacienta stabilný (pozri SmPC, časť 4.2).

#### Infúzna schéma

| Čas po začiatku infúzie (minúty) | 1. a 2. infúzia              | 3.* až 12. infúzia           |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                  | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) | Rýchlosť infúzie (ml/hodinu) |
| 0-30                             | 12                           | 25                           |
| 31-60                            | 25                           | 50                           |
| 61-90                            | 50                           | 100                          |
| 91-120                           | 100                          | 200                          |
| 121+                             | 200                          | 400                          |

\*Ak sa druhá infúzia skončila bez závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s infúziou. Ak sa pozorovali akékoľvek nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má prerušiť a v podávaní sa má pokračovať, keď sa pacientov stav ustáli (pozri SmPC, časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.