

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър концентрат съдържа 20 mg офатумумаб (ofatumumab).

Всеки флакон съдържа 100 mg офатумумаб в 5 ml.

Офатумумаб е човешко моноклонално антитяло, произведено в рекомбинантна миша клетъчна линия (NS0).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 34,8 mg натрий на доза от 300 mg и 232 mg натрий на доза от 2 000 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистра до леко опалесцираща, безцветна течност. Може да има видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Arzerra е показан за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) при пациенти, които са рефрактерни на флударабин и алемтузумаб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Arzerra трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в приложението на противотуморни лекарства и при наличие на условия за незабавно провеждане на реанимация в пълен обем.

Премедикация

Пациентите трябва да получават премедикация в рамките на 30 минути до 2 часа преди инфузия на Arzerra според следната схема на дозиране:

<u>Пореден номер на инфузията (доза)</u>	<u>Доза на интравенозен кортикостероид</u>	<u>Доза на аналгетик</u>	<u>Доза на антихистамин</u>
1 (300 mg)	Еквивалентна на 100 mg преднизолон	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
2 (2 000 mg)	Еквивалентна на 100 mg преднизолон	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
3-8 (2 000 mg)	Еквивалентна на 0-100 mg преднизолон ^{a)}	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
9 (2 000 mg)	Еквивалентна на 100 mg преднизолон	Еквивалентна на 1 000 mg	Еквивалентна на 10 mg цетиризин

		парацетамол	
10-12 (2 000 mg)	Еквивалентна на 50-100 mg преднизолон ^{б)}	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
^{а)} Ако втората инфузия завърши без тежки нежелани лекарствени реакции, дозата може да се намали по преценка на лекаря. ^{б)} Ако деветата инфузия завърши без тежки нежелани лекарствени реакции, дозата може да се намали по преценка на лекаря.			

Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg офатумумаб за първата инфузия и 2 000 mg офатумумаб за всички следващи инфузии. Схемата на приложение на инфузиите е веднъж седмично в продължение на 8 последователни седмици, последвани след интервал от 4-5 седмици от 4 последователни ежемесечни (т.е. на всеки 4 седмици) инфузии.

Първа и втора инфузии

Началната скорост при първата и втората инфузия на Arzetta трябва да бъде 12 ml на час. По време на инфузията скоростта трябва да се удвоява на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 200 ml на час (вж. точка 6.6).

Следващи инфузии

Ако втората инфузия завърши без сериозни нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с инфузията, останалите инфузии могат да бъдат започнати със скорост от 25 ml на час, като скоростта трябва да се удвоява на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 400 ml на час (вж. точка 6.6).

Промяна на дозата и повторно започване на терапия

Свързаните с инфузията НЛР могат да доведат до необходимост от по-ниска скорост на инфузия.

- При леки до умерено тежки НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново с два пъти по-ниска скорост от тази при прекъсването, когато пациентът е в стабилно състояние. Ако скоростта на приложение на инфузията не е повишавана от началната скорост от 12 ml на час преди прекъсването поради НЛР, инфузията трябва да се започне отново при скорост от 12 ml на час, което е стандартната начална скорост на инфузия. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава удвояване на скоростта на всеки 30 минути).
- При тежки НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново със скорост 12 ml на час, когато състоянието на пациента е стабилно. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава удвояване на скоростта на всеки 30 минути).

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Arzetta при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и/или ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

Не са наблюдавани значими разлики, свързани с възрастта, по отношение на безопасността и ефикасността. Въз основа на наличните данни за безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания на Arzetta при пациенти с бъбречно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата при леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания на Arzetta при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това е малко вероятно при пациентите с чернодробно увреждане да се наложи корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Arzetta е предназначена за интравенозна инфузия и трябва да се разрежда преди приложение. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към офатумумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфузионни реакции

Офатумумаб е свързан с инфузионни реакции, което води до временно прекъсване или до спиране на лечението. Премедикацията намалява инфузионните реакции, но все пак те могат да се развият, най-вече по време на първата инфузия. Инфузионните реакции могат да включват анафилактични събития, сърдечни проблеми, студени тръпки/ригор, кашлица, синдром на освобождаване на цитокини, диария, диспнея, умора, зачервяване, хипертония, хипотония, гадене, болка, пирексия, обрив и уртикария. Сериозни реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини, са съобщавани при приложение на офатумумаб дори и след премедикация. При тежки инфузионни реакции трябва незабавно да се прекъсне инфузията на Arzetta и да се започне симптоматично лечение (вж. точка 4.2).

Инфузионни реакции се наблюдават по-често през първия ден на инфузията и има тенденция да намаляват при последващите инфузии. Пациенти с анамнеза за ограничена белодробна функция може да са изложени на повишен риск за белодробни усложнения от тежките реакции и трябва да се проследяват внимателно по време на инфузия на офатумумаб.

Синдром на туморен лизис

При пациенти с ХЛЛ може да се развие синдром на туморна лиза (СТЛ) при приложение на офатумумаб. Рискови фактори за СТЛ включват висока степен на туморно натоварване, висока концентрация на циркулиращи клетки ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$), хиповолемия, бъбречна недостатъчност, повишени нива на пикочната киселина преди започване на лечението и повишени нива на лактатдехидрогеназата. Лечението на СТЛ включва корекция на електролитните отклонения, проследяване на бъбречната функция, поддържане на баланс на течностите и поддържащи грижи.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) и смърт при пациенти с ХЛЛ, приемащи цитотоксични лекарства, включително офатумумаб. Диагнозата ПМЛ трябва да се има предвид при всеки пациент на лечение с Arzetta, който съобщава за поява на нови или за промяна в предшестващи неврологични признаци и симптоми. При

съмнение за ПМЛ приложението на Arzetta трябва да се прекъсне и да се обсъди консултация с невролог.

Ваксинации

Безопасността и способността за генериране на първичен или анамнестичен отговор към живи атенюирани или инактивирани ваксини по време на лечение с офатумумаб не са проучени. Отговорът към ваксинацията може да бъде нарушен при изчерпване на В-клетките. Поради риска от развитие на инфекция приложението на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва по време на и след лечение с офатумумаб до нормализиране на броя на В-клетките. Трябва да се вземат под внимание рисковете и ползите от ваксиниране на пациентите по време на лечение с офатумумаб.

Хепатит В

При пациенти, приемащи офатумумаб, може да се развие инфекция с хепатит В (HBV) и реактивация, включително и фатални случаи. Преди започване на лечение с Arzetta трябва да се направи скрининг на пациентите с повишен риск от HBV инфекция. Носителите на вируса на хепатит В трябва да се проследяват внимателно за клинични и лабораторни признаци на активна HBV инфекция по време на лечение с офатумумаб и за 6-12 месеца след последната инфузия на Arzetta. Приложението на Arzetta трябва да се прекъсне при пациенти, които развият вирусен хепатит и трябва да им се назначи подходяща терапия. Данните за безопасността на приложение на офатумумаб при пациенти с активен хепатит са недостатъчни.

Сърдечно-съдови проблеми

Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се проследяват внимателно. Приложението на Arzetta трябва да се прекъсне при пациенти със сериозни или животозастрашаващи сърдечни аритмии.

Чревна обструкция

При пациенти на лечение с анти-CD20 моноклонални антитела, включително офатумумаб, са съобщавани случаи на чревна обструкция. Пациентите, които се оплакват от коремна болка, особено в началото на курса на лечение с офатумумаб, трябва да се прегледат и да се започне подходящо лечение.

Лабораторно проследяване

Тъй като офатумумаб се свързва с всички CD20-позитивни лимфоцити (злокачествени и незлокачествени), пълната кръвна картина и броя на тромбоцитите трябва да се проследяват на редовни интервали по време на лечение с офатумумаб, като проследяването трябва да е по-често при пациенти, които развиват цитопении.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 34,8 mg натрий на доза от 300 mg и 232 mg натрий на доза от 2 000 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани официални проучвания на взаимодействията на офатумумаб, няма известни клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

Ефикасността на живи атенюирани или инактивирани ваксини може да бъде нарушена при прием на офатумумаб. Поради тази причина едновременното приложение на тези ваксини с офатумумаб трябва да се избягва. Ако се сметне, че едновременното приложение е неизбежно, трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от ваксинирането на пациентите по време на лечение с офатумумаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за приложение на офатумумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродукцията (вж. точка 5.3). Офатумумаб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако вероятните ползи за майката надвишават възможния риск за плода.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и за 12 месеца след края на лечението с офатумумаб.

Кърмене

Не е известно дали офатумумаб се екскретира в кърмата, въпреки че човешкият IgG се екскретира в кърмата. Безопасността на приложението на офатумумаб при хора по време на кърмене не е установена. Екскрецията на офатумумаб в кърмата не е проучена при животни. Публикуваните данни предполагат, че консумацията на кърма от новородени и бебета не води до значителна абсорбция на тези майчини антитела в циркулацията. Не може да се изключи рискът за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечението с офатумумаб и за 12 месеца след края на лечението.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на офатумумаб върху човешкия фертилитет. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Arzerra върху способността за шофиране и работа с машини.

Не се очакват вредни ефекти върху тези активности, като се имат предвид фармакологичните свойства на офатумумаб. При определяне на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват оценка, двигателни и познавателни умения, трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на НЛР на офатумумаб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на офатумумаб при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ е оценена в две открити изпитвания. В основното изпитване Нх-CD20-406 са били включени 223 пациенти. Приложената начална доза е била 300 mg, последвана от 7 последователни ежеседмични инфузии от по 2 000 mg всяка, а пет седмици по-късно са били приложени 4 последователни ежемесечни инфузии от по 2 000 mg. Второто изпитване (Нх-CD20-402) е било изпитване за установяване на дозата и пациенти в три кохорти (3 пациенти, 3 пациенти, 27 пациенти) са получили начална доза от 100 mg, 300 mg или 500 mg, последвана една седмица по-късно от 3 последователни ежеседмични инфузии съответно от по 500 mg, 1 000 mg и 2 000 mg офатумумаб. Съобщените нежелани лекарствени реакции са от крайните данни от проучването за първоначално установяване на границите на дозата и от окончателния анализ от проучването Нх-CD20-406.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу според класификацията на MedDRA по системо-органи класове и по честота. Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Системо-органи класове по MedDRA</u>	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>
Инфекции и инфестации	Инфекции на долните дихателни пътища, включително пневмония, инфекции на горните дихателни пътища	Сепсис, включително неутропеничен сепсис и септичен шок, херпес вирусна инфекция, инфекции на пикочните пътища	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, анемия	Фебрилна неутропения, тромбоцитопения, левкопения	Агранулоцитоза, коагулопатия, аплазия на червените кръвни клетки, лимфопения
Нарушения на имунната система		Анафилактоидни реакции, свръхчувствителност	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето			Синдром на туморна лиза
Сърдечни нарушения		Тахикардия	
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм, хипоксия, диспнея, дискомфорт в гръдния кош, фаринголарингеална болка, кашлица, запушване на носа	
Стомашно-чревни нарушения		Обструкция на тънките черва, диария, гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Уртикария, пруритус, зачервяване	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Синдром на освобождаване на цитокини, пирексия, студени тръпки, ригор, хиперхидроза, умора	

Описание на определени нежелани реакции

Инфузионни реакции

В основното изпитване (Нх-CD20-406) 43 % от пациентите са развивали инфузионни реакции в деня на първата инфузия (300 mg), 31 % от пациентите в деня на втората инфузия (2 000 mg), а при последващите инфузии честотата на инфузионните реакции е намалявала (вж. точка 4.4).

Инфекции

От 223-ма пациенти, включени в основното изпитване, 162 пациенти (73 %) са получили бактериални, вирусни или гъбични инфекции; 64 (29 %) от 223-ма пациенти са имали инфекции $\geq$ Степен 3. Двадесет и един (9 %) от 223-ма пациенти са имали инфекция с фатален изход. Съотношението на инфекциите с фатален изход в групата на рефрактерните на флударабин и алемтузумаб е било 14 %.

Неутропения

От 154-ма пациенти с нормален (Степен 0) брой на неутрофилите на изходно ниво, 44 пациенти (29 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 3 и 22 пациенти (14 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 4 по време на проучването. Също така, от 60-те пациенти с нормален (Степен 0) брой на неутрофилите на изходно ниво в групата на рефрактерните на флударабин и алемтузумаб, 18 пациенти (30 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 3 и 5 пациенти (8 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 4 по време на проучването. При някои пациенти е имало ново развитие на неутропения Степен 4 с продължителност > 2 седмици.

4.9 Предоизиране

Няма съобщения за случаи на предоизиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: моноклонални антитела, АТС код: L01XC10

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по така наречената схема „разрешаване под условие”. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за лекарствения продукт и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Механизъм на действие

Офатумумаб е човешко моноклонално антитяло (IgG1), което се свързва специфично с определен епитоп, включващ както малките, така и големите екстрацелуларни бримки на CD20-молекулата. CD20-молекулата е трансмембранен фосфопротеин, който се експресира на повърхността на В лимфоцитите от стадия на пре-В- до стадия на зрелите В-лимфоцити и на повърхността на В-клетъчните тумори. В-клетъчните тумори включват ХЛЛ (която като цяло се свързва с по-ниски нива на експресия на CD20) и неходжкинови лимфоми (при които > 90 % от туморите имат високи нива на експресия на CD20). CD20-молекулата не се отделя от клетъчната повърхност и не се интернализира след свързване на антитялото.

Свързването на офатумумаб към мембранный проксимален епитоп на CD20-молекулата индуцира привличането и активирането на системата на комплемента на клетъчната повърхност, което води до комплемент-зависима цитотоксичност и последващо разграждане на туморните клетки. Установено е, че офатумумаб индуцира значително разграждане на клетки с високи нива на експресия на защитни молекули на комплемента. Офатумумаб индуцира също така разграждане на клетки както с висока, така и с ниска експресия на CD20, както и на резистентните на ритуксимаб клетки. Освен това свързването на офатумумаб позволява привличането на НК-клетките, което индуцира клетъчна смърт чрез антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност.

Фармакодинамични ефекти

Броят на периферните В-клетки намалява след първата инфузия на офатумумаб при пациенти със злокачествени хематологични заболявания. При пациенти с рефрактерна ХЛЛ, медианата

на понижаване на броя на В-клетките е била 22 % след първата инфузия и 92 % след осмата инфузия. Броят на периферните В-клетки е останал нисък през останалото време от терапията при повечето пациенти, като след това постепенно се е възстановил (медианата на понижаване на броя на В-клетките е била 69 % под изходните стойности 3 месеца след края на лечението с офатумумаб).

Имуногенност

Съществува потенциал за имуногенност с терапевтични протеини като офатумумаб; въпреки това образуването на анти-офатумумаб антитела може да е ограничено, защото офатумумаб е човешко антитяло, което изчерпва В-клетките при пациенти, които вече са имунокомпроментирани от ХЛЛ.

В основното клинично изпитване (Нх-CD20-406) серумни проби от 180 пациенти с ХЛЛ, лекувани с офатумумаб, са изследвани за анти-офатумумаб антитела. Не са открити анти-офатумумаб антитела при 82-мата пациенти, които са имали достатъчно ниски концентрации на циркулиращ офатумумаб, които да позволят детекция (81 от тези пациенти са получили най-малко 8 инфузии и 61 от тези пациенти са получили пълния курс от 12 инфузии).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на офатумумаб е доказана в основното изпитване Нх-CD20-406 (с една група, открито, многоцентрово), както и в едно поддържащо изпитване, Нх-CD20-402 (открито, с варираща доза, многоцентрово).

Нх-CD20-406

Arzetta е била приложена като монотерапия на 223 пациенти с ХЛЛ. Медианата на възрастта на пациентите е била 64 години (в рамките на 41 до 87 години), като повечето пациенти са били мъже (73 %) и от бялата раса (96 %). Пациентите са били със средно 5 предшестващи терапии, включително ритуксимаб (57 %). От тези 223 пациенти 95 са били рефрактерни на флударабин и алемтузумаб (определени като неуспех да се постигне поне частично повлияване от лечение с флударабин или алемтузумаб или като прогресия на болестта в рамките на 6 месеца след последната доза флударабин или алемтузумаб). Изходни цитогенетични (FISH) данни са били налични за 209 пациенти. 36 пациенти са били с нормален кариотип и хромозомни аберации са установени при 174 пациенти; 47 пациенти са били със 17p делеция, 73 пациенти са били с 11q делеция, 23 пациенти са били с тризомия 12q, и 31 пациенти са били с 13q делеция като единствена аберация.

Общото ниво на отговор е било 49 % при пациентите, рефрактерни на флударабин и алемтузумаб (вж. Таблица 1 за обобщение на данните за ефикасността от изпитването). Пациентите, които са били на предшестваща терапия с ритуксимаб, както като монотерапия, така и в комбинация с други лекарствени продукти, са се повлияли от лечението с офатумумаб по същия начин, както и пациентите, които не са били на предшестващо лечение с ритуксимаб.

Таблица 1. Обобщение на отговора към Arzerra при пациенти с ХЛЛ

(Основна) крайна точка ¹	Пациенти, рефрактерни на флударабин и алемтузумаб n = 95
Общо ниво на отговор Повлияли се, n (%) 95,3 % CI (%)	47 (49) 39, 60
Ниво на отговор при пациенти с предшестваща терапия с ритуксимаб Повлияли се, n (%) 95 % CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Ниво на отговор при пациенти с хромозомни аномалии 17p делеция Повлияли се, n (%) 95 % CI (%) 11q делеция Повлияни, n (%) 95 % CI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Медиана на обща преживяемост Месеци 95 % CI	13,9 9,9; 18,6
Преживяемост без прогресия Месеци 95 % CI	4,6 3,9; 6,3
Медиана на продължителност на отговора Месеци 95 % CI	5,5 3,7; 7,2
Медиана на времето до следващата терапия за ХЛЛ Месеци 95 % CI	8,5 7,2; 9,9
¹ Общият отговор е оценен от Независим комитет (Independent Response Committee), като са използвани насоките за ХЛЛ на National Cancer Institute Working Group (NCIWG) от 1996 г.	

Подобрение е показано и за различни компоненти от критериите за отговор на NCIWG. Това включва подобрение, свързано с конституционални симптоми, лимфаденопатия, органомегалия или цитопении (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Обобщение на клинично подобрене с минимална продължителност от 2 месеца при пациенти с отклонения на изходно ниво

Крайна точка за ефикасност или хематологичен параметър ^a	Пациенти с полза от лечението/пациенти с отклонения на изходно ниво (%)
	Пациенти, рефрактерни на флударабин и алектумумаб
Брой на лимфоцитите ≥ 50 % понижаване Нормализиране ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Пълно отзвучаване на конституционалните симптоми ^b	21/47 (45)
Лимфаденопатия ^b ≥ 50 % подобрене Пълно отзвучаване	51/88 (58) 17/88 (19)
Спленомегалия ≥ 50 % подобрене Пълно отзвучаване	27/47 (57) 23/47 (49)
Хепатомегалия ≥ 50 % подобрене Пълно отзвучаване	14/24 (58) 11/24 (46)
Хемоглобин < 11 g/dl на изходно ниво до > 11 g/dl след това	12/49 (24)
Брой на тромбоцитите $\leq 100 \times 10^9/l$ на изходно ниво до > 50 % повишаване или > $100 \times 10^9/l$ след това	19/50 (38)
Неутрофили < $1 \times 10^9/l$ на изходно ниво до > $1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Изключва визитите на пациентите от деня на първата трансфузия, лечение с еритропоедин или лечение с растежни фактори. За пациенти без изходни данни, данните от последния скрининг/последните данни преди включване в изпитването са приети за изходни. ^b Пълно отзвучаване на конституционалните симптоми (повишена температура, нощно изпотяване, умора, загуба на тегло) е дефинирано като наличие на каквито и да са симптоми на изходно ниво, последвано от липсата им след това. ^b Лимфаденопатия, измерена по сумата от произведенията на най-големите диаметри (SPD), определени при физикално изследване.	

Arzerra е била приложена също и на група пациенти ($n = 112$) с масивна лимфаденопатия (определена като поне един лимфен възел да е > 5 cm), които са били също и рефрактерни на флударабин. Общото ниво на отговор в тази група е било 43 % (95,3 % CI: 33 %, 53 %). Медианата на преживяемостта без прогресия е била 5,5 месеца (95 % CI: 4,6; 6,4), а медианата на общата преживяемост е била 17,4 месеца (95 % CI: 15,0; 24,0). Нивото на отговор при пациенти, които са били на предшествваща терапия с ритуксимаб, е било 38 % (95 % CI: 23, 61). Тези пациенти също са имали клинично подобрене по отношение на крайните точки за ефикасност и хематологични параметри, изброени по-горе, сравнимо с клиничното подобрене при пациенти, рефрактерни както на флударабин, така и на алектумумаб.

Допълнително Arzerra е била приложена на група пациенти ($n = 16$), които не са понесли/не са били подходящи за лечение с флударабин и/или не са понесли лечение с алектумумаб. Общото ниво на отговор в тази група е било 63 % (95,3 % CI: 35 %, 85 %).

Hx-CD20-402

Изпитване с варираща доза е проведено при 33 пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ. Медианата на възрастта на пациентите е била 61 години (в рамките на 27 до 82 години),

като по-голяма част от пациентите са били мъже (58 %), и всички са били от бялата раса. Лечението с офатумумаб (приложено като 4 ежеседмични инфузии) е довело до 50 % обективно ниво на отговор в групата на най-високата доза (1-ва доза: 500 mg; 2-ра, 3-та и 4-та доза: 2 000 mg) и е включвало 12 частични ремисии и една нодуларна частична ремисия. В групата с най-висока доза медианата на времето до прогресиране на заболяването е била 15,6 седмици (95 % CI: 15-22,6 седмици) в популацията с пълен анализ и 23 седмици (CI: 20-31,4 седмици) при повлиялите се. Продължителността на отговора е била 16 седмици (CI: 13,3 – 19,0 седмици), а времето до приложение на следващото лечение за ХЛЛ е било 52,4 седмици (CI: 36,9 – не е възможно да се оцени).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението да се подадат резултатите от изпитвания с Arzega във всички подгрупи на педиатричната популация с хронична лимфоцитна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Офатумумаб се прилага чрез интравенозна инфузия, поради което не може да се говори за абсорбция. Като цяло максималните серумни концентрации на офатумумаб са наблюдавани в края на инфузията и малко след това. Фармакокинетични данни са получени от 146 пациенти с рефрактерна ХЛЛ. Геометричната средна стойност на C_{max} е била 63 $\mu\text{g/ml}$ след първата инфузия (300 mg); след осмата ежеседмична инфузия (седмата инфузия от 2 000 mg), геометричната средна стойност на C_{max} е била 1 482 $\mu\text{g/ml}$, а геометричната средна стойност на $AUC_{(0-\infty)}$ е била 674 463 $\mu\text{g.h/ml}$; след дванадесетата инфузия (четвъртата ежемесечна инфузия; 2 000 mg), геометричната средна стойност на C_{max} е била 881 $\mu\text{g/ml}$, а геометричната средна стойност на $AUC_{(0-\infty)}$ е била 265 707 $\mu\text{g.h/ml}$.

Разпределение

Офатумумаб има малък обем на разпределение със средни стойности на V_{ss} в границите от 1,7 до 5,1 l според различните изпитвания, дозировки и брой инфузии.

Биотрансформация

Офатумумаб е протеин, при който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез универсални протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания на биотрансформацията.

Елиминиране

Офатумумаб се елиминира по два пътя: таргет-независим път, подобно на други IgG молекули и таргет-медиран път, който е зависим от свързване с В-клетките. След първата инфузия на офатумумаб се наблюдава бързо и продължително изчерпване на $CD20^+$ В-клетки, като остават намален брой $CD20^+$ клетки за свързване с антителата при следващите инфузии. В резултат на това стойностите на клирънса на офатумумаб са били по-ниски, а стойностите на $t_{1/2}$ са били значително по-високи след по-късните инфузии, в сравнение със стойностите след първата инфузия; при повтарящите се ежеседмични инфузии стойностите на AUC и C_{max} за офатумумаб са се повишили повече от очакваното натрупване въз основа на данни от първата инфузия.

В изпитванията при пациенти с ХЛЛ средните стойности за CL и $t_{1/2}$ са били 64 ml/h (в рамките на 4,3-1 122 ml/h) и 1,3 дни (в рамките на 0,2-6,0 дни) след първата инфузия, 8,5 ml/h (в рамките на 1,3-41,5 ml/h) и 11,5 дни (в рамките на 2,3-30,6 дни) след четвъртата инфузия, 9,5 ml/h (в рамките на 2,2-23,7 ml/h) и 15,8 дни (в рамките на 8,8-61,5 дни) след осмата инфузия и 10,1 ml/h (в рамките на 3,3-23,6 ml/h) и 13,9 дни (в рамките на 9,0-29,2 дни) след дванадесетата инфузия.

Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)

Възрастта не е установена като значим фактор за фармакокинетиката на офатумумаб при кръстосан популационен фармакокинетичен анализ при пациенти на възраст от 21 до 86 години.

Деца и юноши

Няма налични фармакокинетични данни за педиатрични пациенти.

Пол

Полът оказва умерен ефект (14-25 %) върху фармакокинетиката на офатумумаб при кръстосан анализ, като по-високи стойности на C_{max} и AUC са наблюдавани при жени (41 % от пациентите в този анализ са били мъже, 59 % са били жени); тези ефекти не се считат за клинично значими и не се препоръчва корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Изчисленият креатининов клирънс на изходно ниво не е установен като клинично значим фактор за фармакокинетиката на офатумумаб в кръстосан популационен анализ при пациенти с изчислени стойности на креатининовия клирънс в границите от 33 до 287 ml/min. Не се препоръчва корекция на дозата при леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min). Няма фармакокинетични данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

Няма налични фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане. IgG1 молекули, като офатумумаб, се катаболизират от универсални протеолитични ензими, които се срещат и извън черния дроб; поради тази причина е малко вероятно промени в чернодробната функция да окажат ефект върху елиминирането на офатумумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск за хората.

Интравенозно и подкожно приложение при маймуни е довело до очаквано изчерпване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидните тъкани без свързани с това токсикологични проблеми. Наблюдавано е очаквано понижаване на IgG хуморалния имунен отговор към Keyhole Limpet хемоцианин, но не са наблюдавани ефекти върху реакциите на свръхчувствителност от забавен тип. При някои животни е наблюдавано повишено разрушаване на еритроцитите, вероятно в резултат на маймунски антитела срещу лекарството, които обвиват еритроцитите. Съответстващото на това повишаване на броя на ретикулоцитите при тези маймуни е било показателно за регенеративен отговор в костния мозък.

Интравенозно приложение на офатумумаб на бременни маймуни *synomolgus* в доза 100 mg/kg веднъж седмично в периода от 20-ти до 50-ти ден от бременността не е довело до токсичност за майката или фетуса или до тератогенност. На 100-ия ден от бременността в кръв от феталната пъпна връв и в тъканите от феталната слезка е наблюдавано изчерпване на В-клетките, свързано с фармакологичната активност на офатумумаб. Не са провеждани проучвания на пре- и постнаталното развитие. Поради това, не е показано постнатално възстановяване.

Тъй като офатумумаб е моноклонално антитяло, проучвания за генотоксичност и карциногенност не са провеждани с офатумумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин
Натриев ацетат (E262)
Натриев хлорид
Полисорбат 80 (E433)
Динатриев едетат (E386)
Хлороводородна киселина (E507) (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Флакон

2 години.

Разредена инфузия

Химическа и физическа стабилност по време на употреба е показана за 48 часа при стандартни условия на околната среда (по-малко от 25°C).

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение след отваряне преди приложението са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да са повече от 24 часа на 2-8°C, освен ако разтварянето/разреждането е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачен флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка без латекс и алуминиева обкатка, съдържащ 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Arzetta се предлага в опаковки с 3 флакона и с два комплекта системи за инфузия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Arzetta концентрат за инфузионен разтвор не съдържа консерванти; поради това разреждането трябва да се прави при асептични условия. Разреденият разтвор за инфузии трябва да се използва в рамките на 24 часа от приготвянето. Останалият неизползван разтвор след изтичането на това време трябва да се изхвърли.

- Преди разреждане на Arzerra

Проверете Arzerra концентрат за наличие на видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Офатумумаб трябва да е безцветен разтвор. Не използвайте Arzerra концентрат, ако има промяна на цвета.

Не разтръсквайте флакона с офатумумаб за тази проверка.

Концентратът може да съдържа малък брой видими прозрачни-до-бели, аморфни частици офатумумаб. Филтрите от осигурените системи за инфузия ще отстранят тези частици.

- Как да се разреди инфузионният разтвор

Arzerra концентрат трябва да се разреди в разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране преди приложение, като се използва асептична техника.

Доза от 300 mg – Използвайте 3 флакона (15 ml общо, 5 ml на флакон):

- изтеглете и изхвърлете 15 ml от банка от 1 000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- изтеглете по 5 ml офатумумаб от всеки от 3-те флакона и ги инжектирайте в банката от 1 000 ml;
- не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

- Как да се приложи разреденият разтвор

Arzerra не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. Приложете, като използвате помпа за венозна инфузия с осигурените инфузионни системи с 0,2 микронни филтри. Вътрешният филтър трябва да се използва по време на цялата инфузия.

Инфузията трябва да се завърши до 24 часа след приготвяне на разтвора. Изхвърлете останалия неизползван разтвор, след като измине този период от време.

Arzerra не трябва да се смесва или да се прилага като инфузия с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори. За да избегнете това, почиствайте венозните канюли и катетри преди и след приложение на офатумумаб с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране.

При първата и втората инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 6,5 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Инфузии 1 и 2: схема

Време (минути)	ml на час
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Ако втората инфузия е завършила без тежки нежелани лекарствени реакции, останалите инфузии (3-12) трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Инфузии 3 до 12: схема

Време (минути)	ml на час
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Ако се наблюдават нежелани лекарствени реакции, скоростта на инфузия трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/625/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/04/2010
Дата на последно подновяване: 21/04/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arzerra 1 000 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър концентрат съдържа 20 mg офатумумаб (ofatumumab).

Всеки флакон съдържа 1 000 mg офатумумаб в 50 ml.

Офатумумаб е човешко моноклонално антитяло, произведено в рекомбинантна миша клетъчна линия (NS0).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 34,8 mg натрий на доза от 300 mg и 232 mg натрий на доза от 2 000 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистра до леко опалесцираща, безцветна течност. Може да има видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Arzerra е показан за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) при пациенти, които са рефрактерни на флударабин и алемтузумаб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Arzerra трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в приложението на противотуморни лекарства и при наличие на условия за незабавно провеждане на реанимация в пълен обем.

Премедикация

Пациентите трябва да получават премедикация в рамките на 30 минути до 2 часа преди инфузия на Arzerra според следната схема на дозиране:

<u>Пореден номер на инфузията (доза)</u>	<u>Доза на интравенозен кортикостероид</u>	<u>Доза на аналгетик</u>	<u>Доза на антихистамин</u>
1 (300 mg)	Еквивалентна на 100 mg преднизолон	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
2 (2 000 mg)	Еквивалентна на 100 mg преднизолон	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
3-8 (2 000 mg)	Еквивалентна на 0-100 mg преднизолон ^{a)}	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
9 (2 000 mg)	Еквивалентна на 100 mg	Еквивалентна на	Еквивалентна на

	преднизолон	1 000 mg парацетамол	10 mg цетиризин
10-12 (2 000 mg)	Еквивалентна на 50-100 mg преднизолон ^{б)}	Еквивалентна на 1 000 mg парацетамол	Еквивалентна на 10 mg цетиризин
^{а)} Ако втората инфузия завърши без тежки нежелани лекарствени реакции, дозата може да се намали по преценка на лекаря. ^{б)} Ако деветата инфузия завърши без тежки нежелани лекарствени реакции, дозата може да се намали по преценка на лекаря.			

Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg офатумумаб за първата инфузия и 2 000 mg офатумумаб за всички следващи инфузии. Схемата на приложение на инфузиите е веднъж седмично в продължение на 8 последователни седмици, последвани след интервал от 4-5 седмици от 4 последователни ежемесечни (т.е. на всеки 4 седмици) инфузии.

Първа и втора инфузии

Началната скорост при първата и втората инфузия на Arzetta трябва да бъде 12 ml на час. По време на инфузията скоростта трябва да се удвоява на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 200 ml на час (вж. точка 6.6).

Следващи инфузии

Ако втората инфузия завърши без сериозни нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с инфузията, останалите инфузии могат да бъдат започнати със скорост от 25 ml на час, като скоростта трябва да се удвоява на всеки 30 минути до достигане на максимална скорост от 400 ml на час (вж. точка 6.6).

Промяна на дозата и повторно започване на терапия

Свързаните с инфузията НЛР могат да доведат до необходимост от по-ниска скорост на инфузия.

- При леки до умерено тежки НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново с два пъти по-ниска скорост от тази при прекъсването, когато пациентът е в стабилно състояние. Ако скоростта на приложение на инфузията не е повишавана от началната скорост от 12 ml на час преди прекъсването поради НЛР, инфузията трябва да се започне отново при скорост от 12 ml на час, което е стандартната начална скорост на инфузия. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава удвояване на скоростта на всеки 30 минути).
- При тежки НЛР инфузията трябва да се прекъсне и да се започне отново със скорост 12 ml на час, когато състоянието на пациента е стабилно. Повишаването на скоростта на инфузията може да продължи по стандартните процедури по преценка на лекаря и според поносимостта на пациента (да не се надвишава удвояване на скоростта на всеки 30 минути).

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Arzetta при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и/или ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

Не са наблюдавани значими разлики, свързани с възрастта, по отношение на безопасността и ефикасността. Въз основа на наличните данни за безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания на Arzetta при пациенти с бъбречно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата при леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания на Arzetta при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това е малко вероятно при пациентите с чернодробно увреждане да се наложи корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Arzetta е предназначена за интравенозна инфузия и трябва да се разрежда преди приложение. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към офатумумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфузионни реакции

Офатумумаб е свързан с инфузионни реакции, което води до временно прекъсване или до спиране на лечението. Премедикацията намалява инфузионните реакции, но все пак те могат да се развият, най-вече по време на първата инфузия. Инфузионните реакции могат да включват анафилактични събития, сърдечни проблеми, студени тръпки/ригор, кашлица, синдром на освобождаване на цитокини, диария, диспнея, умора, зачервяване, хипертония, хипотония, гадене, болка, пирексия, обрив и уртикария. Сериозни реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини, са съобщавани при приложение на офатумумаб дори и след премедикация. При тежки инфузионни реакции трябва незабавно да се прекъсне инфузията на Arzetta и да се започне симптоматично лечение (вж. точка 4.2).

Инфузионни реакции се наблюдават по-често през първия ден на инфузията и има тенденция да намаляват при последващите инфузии. Пациенти с анамнеза за ограничена белодробна функция може да са изложени на повишен риск за белодробни усложнения от тежките реакции и трябва да се проследяват внимателно по време на инфузия на офатумумаб.

Синдром на туморен лизис

При пациенти с ХЛЛ може да се развие синдром на туморна лиза (СТЛ) при приложение на офатумумаб. Рискови фактори за СТЛ включват висока степен на туморно натоварване, висока концентрация на циркулиращи клетки ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$), хиповолемия, бъбречна недостатъчност, повишени нива на пикочната киселина преди започване на лечението и повишени нива на лактатдехидрогеназата. Лечението на СТЛ включва корекция на електролитните отклонения, проследяване на бъбречната функция, поддържане на баланс на течностите и поддържащи грижи.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) и смърт при пациенти с ХЛЛ, приемащи цитотоксични лекарства, включително офатумумаб. Диагнозата ПМЛ трябва да се има предвид при всеки пациент на лечение с Arzetta, който съобщава за поява на нови или за промяна в предшестващи неврологични признаци и симптоми. При

съмнение за ПМЛ приложението на Arzetta трябва да се прекъсне и да се обсъди консултация с невролог.

Ваксинации

Безопасността и способността за генериране на първичен или анамнестичен отговор към живи атенюирани или инактивирани ваксини по време на лечение с офатумумаб не са проучени. Отговорът към ваксинацията може да бъде нарушен при изчерпване на В-клетките. Поради риска от развитие на инфекция приложението на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва по време на и след лечение с офатумумаб до нормализиране на броя на В-клетките. Трябва да се вземат под внимание рисковете и ползите от ваксиниране на пациентите по време на лечение с офатумумаб.

Хепатит В

При пациенти, приемащи офатумумаб, може да се развие инфекция с хепатит В (HBV) и реактивация, включително и фатални случаи. Преди започване на лечение с Arzetta трябва да се направи скрининг на пациентите с повишен риск от HBV инфекция. Носителите на вируса на хепатит В трябва да се проследяват внимателно за клинични и лабораторни признаци на активна HBV инфекция по време на лечение с офатумумаб и за 6-12 месеца след последната инфузия на Arzetta. Приложението на Arzetta трябва да се прекъсне при пациенти, които развият вирусен хепатит и трябва да им се назначи подходяща терапия. Данните за безопасността на приложение на офатумумаб при пациенти с активен хепатит са недостатъчни.

Сърдечно-съдови проблеми

Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се проследяват внимателно. Приложението на Arzetta трябва да се прекъсне при пациенти със сериозни или животозастрашаващи сърдечни аритмии.

Чревна обструкция

При пациенти на лечение с анти-CD20 моноклонални антитела, включително офатумумаб, са съобщавани случаи на чревна обструкция. Пациентите, които се оплакват от коремна болка, особено в началото на курса на лечение с офатумумаб, трябва да се прегледат и да се започне подходящо лечение.

Лабораторно проследяване

Тъй като офатумумаб се свързва с всички CD20-позитивни лимфоцити (злокачествени и незлокачествени), пълната кръвна картина и броя на тромбоцитите трябва да се проследяват на редовни интервали по време на лечение с офатумумаб, като проследяването трябва да е по-често при пациенти, които развиват цитопении.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 34,8 mg натрий на доза от 300 mg и 232 mg натрий на доза от 2 000 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани официални проучвания на взаимодействията на офатумумаб, няма известни клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

Ефикасността на живи атенюирани или инактивирани ваксини може да бъде нарушена при прием на офатумумаб. Поради тази причина едновременното приложение на тези ваксини с офатумумаб трябва да се избягва. Ако се сметне, че едновременното приложение е неизбежно, трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от ваксинирането на пациентите по време на лечение с офатумумаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за приложение на офатумумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродукцията (вж. точка 5.3). Офатумумаб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако вероятните ползи за майката надвишават възможния риск за плода.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и за 12 месеца след края на лечението с офатумумаб.

Кърмене

Не е известно дали офатумумаб се екскретира в кърмата, въпреки че човешкият IgG се екскретира в кърмата. Безопасността на приложението на офатумумаб при хора по време на кърмене не е установена. Екскрецията на офатумумаб в кърмата не е проучена при животни. Публикуваните данни предполагат, че консумацията на кърма от новородени и бебета не води до значителна абсорбция на тези майчини антитела в циркулацията. Не може да се изключи рискът за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечението с офатумумаб и за 12 месеца след края на лечението.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на офатумумаб върху човешкия фертилитет. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Arzerra върху способността за шофиране и работа с машини.

Не се очакват вредни ефекти върху тези активности, като се имат предвид фармакологичните свойства на офатумумаб. При определяне на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват оценка, двигателни и познавателни умения, трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профилът на НЛР на офатумумаб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на офатумумаб при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ е оценена в две открити изпитвания. В основното изпитване Нх-CD20-406 са били включени 223 пациенти. Приложената начална доза е била 300 mg, последвана от 7 последователни ежеседмични инфузии от по 2 000 mg всяка, а пет седмици по-късно са били приложени 4 последователни ежемесечни инфузии от по 2 000 mg. Второто изпитване (Нх-CD20-402) е било изпитване за установяване на дозата и пациенти в три кохорти (3 пациенти, 3 пациенти, 27 пациенти) са получили начална доза от 100 mg, 300 mg или 500 mg, последвана една седмица по-късно от 3 последователни ежеседмични инфузии съответно от по 500 mg, 1 000 mg и 2 000 mg офатумумаб. Съобщените нежелани лекарствени реакции са от крайните данни от проучването за първоначално установяване на границите на дозата и от окончателния анализ от проучването Нх-CD20-406.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу според класификацията на MedDRA по системо-органни класове и по честота. Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта.

<u>Системо-органични класове по MedDRA</u>	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>
Инфекции и инфестации	Инфекции на долните дихателни пътища, включително пневмония, инфекции на горните дихателни пътища	Сепсис, включително неутропеничен сепсис и септичен шок, херпес вирусна инфекция, инфекции на пикочните пътища	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, анемия	Фебрилна неутропения, тромбоцитопения, левкопения	Агранулоцитоза, коагулопатия, аплазия на червените кръвни клетки, лимфопения
Нарушения на имунната система		Анафилактоидни реакции, свръхчувствителност	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето			Синдром на туморна лиза
Сърдечни нарушения		Тахикардия	
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм, хипоксия, диспнея, дискомфорт в гръдния кош, фаринголарингеална болка, кашлица, запушване на носа	
Стомашно-чревни нарушения		Обструкция на тънките черва, диария, гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Уртикария, пруритус, зачервяване	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Синдром на освобождаване на цитокини, пирексия, студени тръпки, ригор, хиперхидроза, умора	

Описание на определени нежелани реакции

Инфузионни реакции

В основното изпитване (Нх-CD20-406) 43 % от пациентите са развивали инфузионни реакции в деня на първата инфузия (300 mg), 31 % от пациентите в деня на втората инфузия (2 000 mg), а при последващите инфузии честотата на инфузионните реакции е намалявала (вж. точка 4.4).

Инфекции

От 223-ма пациенти включени в основното изпитване, 162 пациенти (73 %) са получили бактериални, вирусни или гъбични инфекции; 64 (29 %) от 223-ма пациенти са имали инфекции $\geq$ Степен 3. Двадесет и един (9 %) от 223-ма пациенти са имали инфекция с фатален изход. Съотношението на инфекциите с фатален изход в групата на рефрактерните на флударабин и алемтузумаб е било 14 %.

Неутропения

От 154-мата пациенти с нормален (Степен 0) брой на неутрофилите на изходно ниво, 44 пациенти (29 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 3 и 22 пациенти (14 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 4 по време на проучването. Също така, от 60-те пациенти с нормален (Степен 0) брой на неутрофилите на изходно ниво в групата на рефрактерните на флударабин и алемтузумаб, 18 пациенти (30 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 3 и 5 пациенти (8 %) са имали поне един епизод на неутропения Степен 4 по време на проучването. При някои пациенти е имало ново развитие на неутропения Степен 4 с продължителност > 2 седмици.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: моноклонални антитела, АТС код: L01XC10

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по така наречената схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за лекарствения продукт и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Механизъм на действие

Офатумумаб е човешко моноклонално антитяло (IgG1), което се свързва специфично с определен епитоп, включващ както малките, така и големите екстрацелуларни бримки на CD20-молекулата. CD20-молекулата е трансмембранен фосфопротеин, който се експресира на повърхността на В лимфоцитите от стадия на пре-В- до стадия на зрелите В-лимфоцити и на повърхността на В-клетъчните тумори. В-клетъчните тумори включват ХЛЛ (която като цяло се свързва с по-ниски нива на експресия на CD20) и неходжкинови лимфоми (при които > 90 % от туморите имат високи нива на експресия на CD20). CD20-молекулата не се отделя от клетъчната повърхност и не се интернализира след свързване на антитялото.

Свързването на офатумумаб към мембранный проксимален епитоп на CD20-молекулата индуцира привличането и активирането на системата на комплемента на клетъчната повърхност, което води до комплемент-зависима цитотоксичност и последващо разграждане на туморните клетки. Установено е, че офатумумаб индуцира значително разграждане на клетки с високи нива на експресия на защитни молекули на комплемента. Офатумумаб индуцира също така разграждане на клетки както с висока, така и с ниска експресия на CD20, както и на резистентните на ритуксимаб клетки. Освен това свързването на офатумумаб позволява привличането на НК-клетките, което индуцира клетъчна смърт чрез антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност.

Фармакодинамични ефекти

Броят на периферните В-клетки намалява след първата инфузия на офатумумаб при пациенти със злокачествени хематологични заболявания. При пациенти с рефрактерна ХЛЛ, медианата

на понижаване на броя на В-клетките е била 22 % след първата инфузия и 92 % след осмата инфузия. Броят на периферните В-клетки е останал нисък през останалото време от терапията при повечето пациенти, като след това постепенно се е възстановил (медианата на понижаване на броя на В-клетките е била 69 % под изходните стойности 3 месеца след края на лечението с офатумумаб).

Имуногенност

Съществува потенциал за имуногенност с терапевтични протеини като офатумумаб; въпреки това образуването на анти-офатумумаб антитела може да е ограничено, защото офатумумаб е човешко антитяло, което изчерпва В-клетките при пациенти, които вече са имунокомпроментирани от ХЛЛ.

В основното клинично изпитване (Нх-CD20-406) серумни проби от 180 пациенти с ХЛЛ, лекувани с офатумумаб, са изследвани за анти-офатумумаб антитела. Не са открити анти-офатумумаб антитела при 82-мата пациенти, които са имали достатъчно ниски концентрации на циркулиращ офатумумаб, които да позволят детекция (81 от тези пациенти са получили най-малко 8 инфузии и 61 от тези пациенти са получили пълния курс от 12 инфузии).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на офатумумаб е доказана в основното изпитване Нх-CD20-406 (с една група, открито, многоцентрово), както и в едно поддържащо изпитване, Нх-CD20-402 (открито, с варираща доза, многоцентрово).

Нх-CD20-406

Arzetta е била приложена като монотерапия на 223 пациенти с ХЛЛ. Медианата на възрастта на пациентите е била 64 години (в рамките на 41 до 87 години), като повечето пациенти са били мъже (73 %) и от бялата раса (96 %). Пациентите са били със средно 5 предшестващи терапии, включително ритуксимаб (57 %). От тези 223 пациенти 95 са били рефрактерни на флударабин и алемтузумаб (определени като неуспех да се постигне поне частично повлияване от лечение с флударабин или алемтузумаб или като прогресия на болестта в рамките на 6 месеца след последната доза флударабин или алемтузумаб). Изходни цитогенетични (FISH) данни са били налични за 209 пациенти. 36 пациенти са били с нормален кариотип и хромозомни аберации са установени при 174 пациенти; 47 пациенти са били със 17p делеция, 73 пациенти са били с 11q делеция, 23 пациенти са били с тризомия 12q, и 31 пациенти са били с 13q делеция като единствена аберация.

Общото ниво на отговор е било 49 % при пациентите, рефрактерни на флударабин и алемтузумаб (вж. Таблица 1 за обобщение на данните за ефикасността от изпитването). Пациентите, които са били на предшестваща терапия с ритуксимаб, както като монотерапия, така и в комбинация с други лекарствени продукти, са се повлияли от лечението с офатумумаб по същия начин, както и пациентите, които не са били на предшестващо лечение с ритуксимаб.

Таблица 1. Обобщение на отговора към Arzerra при пациенти с ХЛЛ

(Основна) крайна точка ¹	Пациенти, рефрактерни на флударабин и алемтузумаб n = 95
Общо ниво на отговор Повлияли се, n (%) 95,3 % CI (%)	47 (49) 39, 60
Ниво на отговор при пациенти с предшестваща терапия с ритуксимаб Повлияли се, n (%) 95 % CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Ниво на отговор при пациенти с хромозомни аномалии 17p делеция Повлияли се, n (%) 95 % CI (%) 11q делеция Повлияни, n (%) 95 % CI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Медиана на обща преживяемост Месеци 95 % CI	13,9 9,9; 18,6
Преживяемост без прогресия Месеци 95 % CI	4,6 3,9; 6,3
Медиана на продължителност на отговора Месеци 95 % CI	5,5 3,7; 7,2
Медиана на времето до следващата терапия за ХЛЛ Месеци 95 % CI	8,5 7,2; 9,9
¹ Общият отговор е оценен от Независим комитет (Independent Response Committee), като са използвани насоките за ХЛЛ на National Cancer Institute Working Group (NCIWG) от 1996 г.	

Подобрение е показано и за различни компоненти от критериите за отговор на NCIWG. Това включва подобрение, свързано с конституционални симптоми, лимфаденопатия, органомегалия или цитопении (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Обобщение на клинично подобрене с минимална продължителност от 2 месеца при пациенти с отклонения на изходно ниво

Крайна точка за ефикасност или хематологичен параметър ^a	Пациенти с полза от лечението/пациенти с отклонения на изходно ниво (%)
	Пациенти, рефрактерни на флударабин и алемтузумаб
Брой на лимфоцитите ≥ 50 % понижаване Нормализиране ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Пълно отзвучаване на конституционалните симптоми ^b	21/47 (45)
Лимфаденопатия ^b ≥ 50 % подобрене Пълно отзвучаване	51/88 (58) 17/88 (19)
Спленомегалия ≥ 50 % подобрене Пълно отзвучаване	27/47 (57) 23/47 (49)
Хепатомегалия ≥ 50 % подобрене Пълно отзвучаване	14/24 (58) 11/24 (46)
Хемоглобин < 11 g/dl на изходно ниво до > 11 g/dl след това	12/49 (24)
Брой на тромбоцитите $\leq 100 \times 10^9/l$ на изходно ниво до > 50 % повишаване или > $100 \times 10^9/l$ след това	19/50 (38)
Неутрофили < $1 \times 10^9/l$ на изходно ниво до > $1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Изключва визитите на пациентите от деня на първата трансфузия, лечение с еритропоетин или лечение с растежни фактори. За пациенти без изходни данни, данните от последния скрининг/последните данни преди включване в изпитването са приети за изходни. ^b Пълно отзвучаване на конституционалните симптоми (повишена температура, нощно изпотяване, умора, загуба на тегло) е дефинирано като наличие на каквито и да са симптоми на изходно ниво, последвано от липсата им след това. ^b Лимфаденопатия, измерена по сумата от произведенията на най-големите диаметри (SPD), определени при физикално изследване.	

Arzetta е била приложена също и на група пациенти ($n = 112$) с масивна лимфаденопатия (определена като поне един лимфен възел да е > 5 cm), които са били също и рефрактерни на флударабин. Общото ниво на отговор в тази група е било 43 % (95,3 % CI: 33 %, 53 %). Медианата на преживяемостта без прогресия е била 5,5 месеца (95 % CI: 4,6; 6,4), а медианата на общата преживяемост е била 17,4 месеца (95 % CI: 15,0; 24,0). Нивото на отговор при пациенти, които са били на предшествваща терапия с ритуксимаб, е било 38 % (95 % CI: 23, 61). Тези пациенти също са имали клинично подобрене по отношение на крайните точки за ефикасност и хематологични параметри, изброени по-горе, сравнимо с клиничното подобрене при пациенти, рефрактерни както на флударабин, така и на алемтузумаб.

Допълнително Arzetta е била приложена на група пациенти ($n = 16$), които не са понесли/не са били подходящи за лечение с флударабин и/или не са понесли лечение с алемтузумаб. Общото ниво на отговор в тази група е било 63 % (95,3 % CI: 35 %, 85 %).

Hx-CD20-402

Изпитване с варираща доза е проведено при 33 пациенти с рецидивираща или рефрактерна ХЛЛ. Медианата на възрастта на пациентите е била 61 години (в рамките на 27 до 82 години),

като по-голяма част от пациентите са били мъже (58 %), и всички са били от бялата раса. Лечението с офатумумаб (приложено като 4 ежеседмични инфузии) е довело до 50 % обективно ниво на отговор в групата на най-високата доза (1-ва доза: 500 mg; 2-ра, 3-та и 4-та доза: 2 000 mg) и е включвало 12 частични ремисии и една нодуларна частична ремисия. В групата с най-висока доза медианата на времето до прогресиране на заболяването е била 15,6 седмици (95 % CI: 15-22,6 седмици) в популацията с пълен анализ и 23 седмици (CI: 20-31,4 седмици) при повлиялите се. Продължителността на отговора е била 16 седмици (CI: 13,3 – 19,0 седмици), а времето до приложение на следващото лечение за ХЛЛ е било 52,4 седмици (CI: 36,9 – не е възможно да се оцени).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението да се подадат резултатите от изпитвания с Arzega във всички подгрупи на педиатричната популация с хронична лимфоцитна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Офатумумаб се прилага чрез интравенозна инфузия, поради което не може да се говори за абсорбция. Като цяло максималните серумни концентрации на офатумумаб са наблюдавани в края на инфузията и малко след това. Фармакокинетични данни са получени от 146 пациенти с рефрактерна ХЛЛ. Геометричната средна стойност на C_{max} е била 63 $\mu\text{g/ml}$ след първата инфузия (300 mg); след осмата ежеседмична инфузия (седмата инфузия от 2 000 mg), геометричната средна стойност на C_{max} е била 1 482 $\mu\text{g/ml}$, а геометричната средна стойност на $AUC_{(0-\infty)}$ е била 674 463 $\mu\text{g.h/ml}$; след дванадесетата инфузия (четвъртата ежеседмична инфузия; 2 000 mg), геометричната средна стойност на C_{max} е била 881 $\mu\text{g/ml}$, а геометричната средна стойност на $AUC_{(0-\infty)}$ е била 265 707 $\mu\text{g.h/ml}$.

Разпределение

Офатумумаб има малък обем на разпределение със средни стойности на V_{ss} в границите от 1,7 до 5,1 l според различните изпитвания, дозировки и брой инфузии.

Биотрансформация

Офатумумаб е протеин, при който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез универсални протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания на биотрансформацията.

Елиминиране

Офатумумаб се елиминира по два пътя: таргет-независим път, подобно на други IgG молекули и таргет-медиран път, който е зависим от свързване с В-клетките. След първата инфузия на офатумумаб се наблюдава бързо и продължително изчерпване на $CD20^+$ В-клетки, като остават намален брой $CD20^+$ клетки за свързване с антителата при следващите инфузии. В резултат на това стойностите на клирънса на офатумумаб са били по-ниски, а стойностите на $t_{1/2}$ са били значително по-високи след по-късните инфузии, в сравнение със стойностите след първата инфузия; при повтарящите се ежеседмични инфузии стойностите на AUC и C_{max} за офатумумаб са се повишили повече от очакваното натрупване въз основа на данни от първата инфузия.

В изпитванията при пациенти с ХЛЛ средните стойности за CL и $t_{1/2}$ са били 64 ml/h (в рамките на 4,3-1 122 ml/h) и 1,3 дни (в рамките на 0,2-6,0 дни) след първата инфузия, 8,5 ml/h (в рамките на 1,3-41,5 ml/h) и 11,5 дни (в рамките на 2,3-30,6 дни) след четвъртата инфузия, 9,5 ml/h (в рамките на 2,2-23,7 ml/h) и 15,8 дни (в рамките на 8,8-61,5 дни) след осмата инфузия и 10,1 ml/h (в рамките на 3,3-23,6 ml/h) и 13,9 дни (в рамките на 9,0-29,2 дни) след дванадесетата инфузия.

Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)

Възрастта не е установена като значим фактор за фармакокинетиката на офатумумаб при кръстосан популационен фармакокинетичен анализ при пациенти на възраст от 21 до 86 години.

Деца и юноши

Няма налични фармакокинетични данни за педиатрични пациенти.

Пол

Полът оказва умерен ефект (14-25 %) върху фармакокинетиката на офатумумаб при кръстосан анализ, като по-високи стойности на C_{max} и AUC са наблюдавани при жени (41 % от пациентите в този анализ са били мъже, 59 % са били жени); тези ефекти не се считат за клинично значими и не се препоръчва корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Изчисленият креатининов клирънс на изходно ниво не е установен като клинично значим фактор за фармакокинетиката на офатумумаб в кръстосан популационен анализ при пациенти с изчислени стойности на креатининовия клирънс в границите от 33 до 287 ml/min. Не се препоръчва корекция на дозата при леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min). Няма фармакокинетични данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

Няма налични фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане. IgG1 молекули, като офатумумаб, се катаболизират от универсални протеолитични ензими, които се срещат и извън черния дроб; поради тази причина е малко вероятно промени в чернодробната функция да окажат ефект върху елиминирането на офатумумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск за хората.

Интравенозно и подкожно приложение при маймуни е довело до очаквано изчерпване на броя на В-клетките в периферната кръв и лимфоидните тъкани без свързани с това токсикологични проблеми. Наблюдавано е очаквано понижаване на IgG хуморалния имунен отговор към Keyhole Limpet хемоцианин, но не са наблюдавани ефекти върху реакциите на свръхчувствителност от забавен тип. При някои животни е наблюдавано повишено разрушаване на еритроцитите, вероятно в резултат на маймунски антитела срещу лекарството, които обвиват еритроцитите. Съответстващото на това повишаване на броя на ретикулоцитите при тези маймуни е било показателно за регенеративен отговор в костния мозък.

Интравенозно приложение на офатумумаб на бременни маймуни *sympotlgus* в доза 100 mg/kg веднъж седмично в периода от 20-ти до 50-ти ден от бременността не е довело до токсичност за майката или фетуса или до тератогенност. На 100-ия ден от бременността в кръв от феталната пъпна връв и в тъканите от феталната слезка е наблюдавано изчерпване на В-клетките, свързано с фармакологичната активност на офатумумаб. Не са провеждани проучвания на пре- и постнаталното развитие. Поради това, не е показано постнатално възстановяване.

Тъй като офатумумаб е моноклонално антитяло, проучвания за генотоксичност и карциногенност не са провеждани с офатумумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин
Натриев ацетат (E262)
Натриев хлорид
Полисорбат 80 (E433)
Динатриев едетат (E386)
Хлороводородна киселина (E507) (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Флакон

2 години.

Разредена инфузия

Химическа и физическа стабилност по време на употреба е показана за 48 часа при стандартни условия на околната среда (по-малко от 25°C).

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение след отваряне преди приложението са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да са повече от 24 часа на 2-8°C, освен ако разтварянето/разреждането е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачен флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка без латекс и алуминиева обкатка, съдържащ 50 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Arzetta се предлага в опаковки с 1 флакон и с два комплекта системи за инфузия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Arzetta концентрат за инфузионен разтвор не съдържа консерванти; поради това разреждането трябва да се прави при асептични условия. Разреденият разтвор за инфузии трябва да се използва в рамките на 24 часа от приготвянето. Останалият неизползван разтвор след изтичането на това време трябва да се изхвърли.

- Преди разреждане на Arzetta

Проверете Arzetta концентрат за наличие на видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Офатумумаб трябва да е безцветен разтвор. Не използвайте Arzetta концентрат, ако има промяна на цвета.

Не разтръсквайте флакона с офатумумаб за тази проверка.

Концентратът може да съдържа малък брой видими прозрачни-до-бели, аморфни частици офатумумаб. Филтрите от осигурените системи за инфузия ще отстранят тези частици.

- Как да се разреди инфузионният разтвор

Arzetta концентрат трябва да се разреди в разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране преди приложение, като се използва асептична техника.

Доза от 2 000 mg – Използвайте 2 флакона (100 ml общо, 50 ml на флакон):

- изтеглете и изхвърлете 100 ml от банка от 1 000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- изтеглете по 50 ml офатумумаб от всеки от 2-та флакона и ги инжектирайте в банката от 1 000 ml;
- не разтръсквайте, смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.

- Как да се приложи разреденият разтвор

Arzetta не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. Приложете, като използвате помпа за венозна инфузия с осигурените инфузионни системи с 0,2 микронни филтри. Вътрешният филтър трябва да се използва по време на цялата инфузия.

Инфузията трябва да се завърши до 24 часа след приготвяне на разтвора. Изхвърлете останалия неизползван разтвор, след като измине този период от време.

Arzetta не трябва да се смесва или да се прилага като инфузия с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори. За да избегнете това, почиствайте венозните канюли и катетри преди и след приложение на офатумумаб с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране.

При първата и втората инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 6,5 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Инфузии 1 и 2: схема

Време (минути)	ml на час
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Ако втората инфузия е завършила без тежки нежелани лекарствени реакции, останалите инфузии (3-12) трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2), през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Инфузии 3 до 12: схема

Време (минути)	ml на час
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Ако се наблюдават нежелани лекарствени реакции, скоростта на инфузия трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/625/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/04/2010
Дата на последно подновяване: 21/04/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава веднъж годишно до подновяване.

Когато подаването на периодичен актуализирани доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Да изследва допълнително връзката между хромозомните аномалии и PFS и OS в изпитванията за ХЛЛ Нх-CD20-406, Нх-CD20-407, OMB110911 и OMB110913. Също така трябва допълнително да се изследва влиянието на други биомаркери върху ORR, PFS и OS чрез експресията на CD38 в изпитването Нх-CD20-406; чрез експресията на CD38 и мутационен статус на IgVH в изпитването Нх-CD20-407 и чрез експресията на ZAP-70 и мутационен статус на IgVH в изпитванията OMB110911 и OMB110913.	31/12/2014

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14(7) на Регламент (ЕО) No 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Да заяви открито, многоцентрово изпитване за изследване на безопасността и ефикасността на лечението с офатумумаб срещу избрана от лекаря терапия при пациенти с рефрактерна на флударабин bulky хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)	31/12/2014
Да заяви фаза IV обсервационно изпитване, което да събере допълнителни данни за клиничната ефикасност и безопасност на офатумумаб. Времето, необходимо за набиране на таргетния брой участници (100), ще зависи от датата, на която Arzerra ще е налична на пазара в ЕС, от степента на употреба и от желанието на пациенти и лекари да участват в изпитването.	30/06/2013

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор
Офатумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един милилитър съдържа 20 mg офатумумаб.
Един флакон съдържа 100 mg офатумумаб в 5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Аргинин, натриев ацетат (E262), натриев хлорид, полисорбат 80 (E433), динатриев едетат (E386), хлороводородна киселина (E507), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

100 mg/5 ml

3 флакона,
2 комплекта системи за инфузия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/625/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arzerra 100 mg стерилен концентрат
Офатумумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arzerra 1 000 mg концентрат за инфузионен разтвор
Офатумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един милилитър съдържа 20 mg офатумумаб.
Един флакон съдържа 1 000 mg офатумумаб в 50 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Аргинин, натриев ацетат (E262), натриев хлорид, полисорбат 80 (E433), динатриев едетат (E386), хлороводородна киселина (E507), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 000 mg/50 ml

1 флакон,
2 комплекта системи за инфузия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/625/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arzerra 1 000 mg стерилен концентрат
Офатумумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 000 mg/50 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Arzerra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор Arzerra 1 000 mg концентрат за инфузионен разтвор

Офатумумаб (Ofatumumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Arzerra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Arzerra
3. Как да използвате Arzerra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Arzerra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Arzerra и за какво се използва

Arzerra съдържа *офатумумаб*, който принадлежи към група лекарства, наречени *моноклонални антитела*.

Arzerra се прилага за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). ХЛЛ е рак на кръвта, който засяга тип бели кръвни клетки, наречени *лимфоцити*. Лимфоцитите се размножават много бързо и живеят твърде дълго, така че твърде много от тях циркулират в кръвта Ви. Заболяването може да засегне и други органи във Вашия организъм. Антитялото в Arzerra разпознава вещество на повърхността на лимфоцитите и причинява смъртта им.

Arzerra се използва за лечение на ХЛЛ при пациенти, които не са се повлияли от други видове химиотерапия или други лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Arzerra

Не трябва да използвате Arzerra:

- ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към офатумумаб или към някоя от останалите съставки на Arzerra (*изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”*)

➔ **Информирайте Вашия лекар**, ако мислите, че това може да се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Arzerra:

- ако сте имали **сърдечни проблеми**,
- ако имате **белодробно заболяване**,

- ако сте имали **хепатит В** (чернодробно заболяване). Arzerra може да доведе до повторно активиране на Вашия хепатит В. Вашият лекар може да Ви лекува с подходящо антивирусно лекарство, за да предотврати активиране на вируса.

➔ **Информирайте Вашия лекар**, ако мислите, че някое от посочените по-горе може да се отнася до Вас. Може да се наложи да преминавате на допълнителни медицински прегледи, докато сте на лечение с Arzerra.

Ваксиниране и Arzerra

Ако Ви правят някакви ваксинации, уведомете Вашия лекар или уведомете специалиста, който Ви поставя ваксината, че сте на лечение с Arzerra. Отговорът към ваксината може да бъде намален и да не сте предпазени напълно.

Инфузионни реакции

Лекарствата от този тип (*моноклонални антитела*) могат да причинят инфузионни реакции, когато се въвеждат в организма. Ще Ви бъдат давани лекарства като антихистамини, стероиди или болкоуспокояващи, за да се намалят тези реакции. Вижте също *Точка 4*, „*Възможни нежелани реакции*”.

Ако смятате, че сте имали подобна реакция преди, **уведомете Вашия лекар, преди да Ви приложат Arzerra.**

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)

С лекарства като Arzerra е съобщавана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), сериозно животозастрашаващо мозъчно заболяване. **Кажете на Вашия лекар незабавно**, ако имате загуба на паметта, проблеми с мисленето, проблеми с ходенето или загуба на зрението. Ако сте имали тези симптоми преди започване на лечението с Arzerra, **кажете на Вашия лекар незабавно** за всякакви промени в симптомите.

Деца и юноши

Не е известно дали Arzerra действа при деца и юноши. По тази причина Arzerra не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Arzerra

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва билкови лекарства и други лекарства, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Arzerra обикновено не се препоръчва за употреба по време на бременност. Няма информация за безопасността на Arzerra при бременни жени.

- **Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна** или планирате да забременеете. Вашият лекар ще прецени ползите за Вас спрямо рисковете за бебето при прием на Arzerra, докато сте бременна.
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, за да избегнете забременяване, докато сте на лечение с Arzerra и за **12 месеца** след края на лечението.
- **Ако забременеете по време на лечение с Arzerra**, уведомете Вашия лекар.

Не е известно дали съставките на Arzerra преминават в майчиното мляко. **Кърменето не се препоръчва** по време на лечение с Arzerra и за **12 месеца** след времето на последно приложение на Arzerra.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Arzerra да повлияе способността Ви да шофирате или да използвате машини.

Arzerra съдържа натрий

Arzerra съдържа 34,8 mg натрий във всяка доза от 300 mg и 232 mg натрий във всяка доза от 2 000 mg. Трябва да имате това предвид, ако сте на диета с контролирано съдържание на натрий.

3. Как да използвате Arzerra

Ако имате някакви въпроси относно приложението на Arzerra, обърнете се към лекаря, който Ви прилага инфузията.

Обичайна доза

Обичайната доза на Arzerra за първата инфузия е 300 mg. За останалите инфузии тази доза ще се повиши, обикновено до 2 000 mg.

Как се прилага

Arzerra се прилага във вена (*интравенозно*) като инфузия (капково) за няколко часа.

Обикновено ще Ви бъде проведен курс от 12 инфузии. Ще Ви правят по една инфузия всяка седмица в продължение на осем седмици, последвано от 4-5 седмичен интервал без лечение. След това ще Ви бъдат направени останалите инфузии, по една на месец, за 4 месеца.

Лекарства, които се дават преди всяка инфузия

Преди всяка инфузия с Arzerra, ще Ви бъде давана **премедикация** – лекарства, които спомагат за намаляване на инфузионните реакции. Това може да включва антихистамини, стероиди и болкоуспокояващи. Ще Ви проследяват внимателно и, ако имате някакви реакции, ще бъдете лекувани.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Инфузионни реакции

Лекарствата от този тип (*моноклонални антитела*) могат да причинят инфузионни реакции, които понякога могат да са тежки. Появата им е по-вероятна по време на първата инфузия.

Много чести симптоми на инфузионна реакция (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- кожен обрив

Чести симптоми на инфузионна реакция (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- алергични реакции, понякога тежки с подуване на лицето или устата и водещи до затруднения в дишането (*анафилактични реакции*)
- затруднено дишане, задух, стягане в гърдите, кашлица
- ниско кръвно налягане (може да причини замаяване при изправяне)
- зачервяване, висока температура
- прекомерно потене
- треперене или втрисане
- сърцебиене
- гадене
- диария

- болка в гърба
- високо кръвно налягане
- сърбящ, надигнат обрив (*уртикария*)
- болка или дразнене в гърлото
- липса на енергия
- запушване на носа.

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от тези симптоми.

Много чести нежелани лекарствени реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10 души**:

- инфекции на белите дробове или въздухоносните пътища (*дихателните пътища*), като пневмония
- инфекции на ухото, носа или гърлото

Много чести нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- нисък брой на белите кръвни клетки
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)

Чести нежелани лекарствени реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10 души**:

- повишена температура поради инфекция и нисък брой на белите кръвни клетки
 - инфекции на кръвта
 - инфекции на пикочните пътища
 - херпес зостер
 - херпес на устата
 - блокиране на червата, което може да се усеща като болка в стомаха.
- ➔ Ако изпитвате постоянна болка в стомаха, **отидете при Вашия лекар възможно най-бързо.**

Чести нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- нисък брой на тромбоцитите в кръвта (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)

Нечести нежелани лекарствени реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100 души**:

- повишаване на нивата на калия, фосфата и пикочната киселина в кръвта, което може да причини проблеми с бъбреците (*синдром на туморна лиза*)

Симптомите на това състояние включват:

- отделяне на по-малко урина от обикновено
- мускулни спазми.

➔ Ако забележите тези симптоми, **свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо.**

Нечести нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят чрез кръвните изследвания:

- проблеми с кръвосъсирването
- невъзможност на костния мозък да произвежда достатъчно червени или бели кръвни клетки

Ако получите нежелани лекарствени реакции

➔ **Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра**, ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Arzerra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте разрежения инфузионен разтвор на температура между 2°C и 8°C и го използвайте в рамките на 24 часа. Останалият неизползван инфузионен разтвор трябва да се изхвърли 24 часа след приготвянето.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар или медицинска сестра ще унищожат ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Arzerra

- Активното вещество е офатумумаб. Един милилитър концентрат съдържа 20 mg офатумумаб.
- Другите съставки са аргинин, натриев ацетат (E262), натриев хлорид, полисорбат 80 (E433), динатриев едетат (E386), хлороводородна киселина (E507) (за коригиране на pH), вода за инжекции.

Как изглежда Arzerra и какво съдържа опаковката

Arzerra е безцветен концентрат за инфузионен разтвор.

Arzerra 100 mg се предлага в опаковки, съдържащи 3 флакона и два комплекта системи за инфузия. Всеки стъклен флакон е затворен с гумена запушалка без латекс и алуминиева обкатка, и съдържа 5 ml концентрат (100 mg офатумумаб).

Arzerra 1 000 mg се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон и два комплекта системи за инфузия. Всеки стъклен флакон е затворен с гумена запушалка без латекс и алуминиева обкатка, и съдържа 50 ml концентрат (1 000 mg офатумумаб).

Притежател на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Великобритания.

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Дата на последно одобрение на листовката {MM/YYYY}

Това лекарство е разрешено за употреба по така наречената схема „разрешаване под условие”. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка ще се актуализира според изискванията.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1) Преди разреждане на Arzerra

Проверете Arzerra концентрат за наличие на видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Офатумумаб трябва да е безцветен разтвор. **Не използвайте** Arzerra концентрат, ако има промяна на цвета.

Не разтръсквайте флакона с офатумумаб за тази проверка.

Концентратът може да съдържа малък брой видими прозрачни-до-бели, аморфни частици офатумумаб. Филтрите от осигурените системи за инфузия ще отстранят тези частици.

2) Как да се разреди инфузионният разтвор

Arzerra концентрат трябва да се разреди в разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране преди приложение, като се използва асептична техника.

Доза от 300 mg – Използвайте 3 x 100 mg/5 ml флакона (15 ml общо, 5 ml на флакон):

- изтеглете и изхвърлете 15 ml от банка от 1 000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране;
- изтеглете по 5 ml офатумумаб от всеки от 3-те x 100 mg флакона и ги инжектирайте в банката от 1 000 ml;
- **не разтръсквайте**, смесете разредения разтвор чрез **леко обръщане**.

Доза от 2 000 mg - Използвайте 2 x 1 000 mg/50 ml флакона (100 ml общо, 50 ml на флакон):

- изтеглете и изхвърлете 100 ml от банка от 1 000 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжектиране;
- изтеглете по 50 ml офатумумаб от всеки от 2-та x 1 000 mg флакона и ги инжектирайте в банката от 1 000 ml;
- **не разтръсквайте**, смесете разредения разтвор чрез **леко обръщане**.

3) Как да се приложи разреденият разтвор

Arzerra не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. Приложете като използвате помпа за венозна инфузия с осигурените инфузионни системи с 0,2 микронни филтри. Вътрешният филтър трябва да се използва по време на цялата инфузия.

Инфузията трябва да се завърши до 24 часа след приготвяне на разтвора. Изхвърлете останалия неизползван разтвор, след като измине този период от време.

Arzerra не трябва да се смесва или да се прилага като инфузия с други лекарствени продукти или интравенозни разтвори. За да избегнете това, почиствайте венозните канюли и катетри преди и след приложение на офатумумаб с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за инжектиране.

При първата и втората инфузия продължителността на инфузията трябва да е над 6,5 часа (вж. точка 4.2 от КХП) през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Инфузии 1 и 2: схема

Време (минути)	ml на час
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Ако втората инфузия е завършила без тежки нежелани лекарствени реакции, останалите инфузии (3-12) трябва да са с продължителност над 4 часа (вж. точка 4.2 от КХП) през периферен съд или централен катетър, според дадената по-долу схема:

Инфузии 3 до 12: схема

Време (минути)	ml на час
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Ако се наблюдават нежелани лекарствени реакции, скоростта на инфузия трябва да се намали според точка 4.2 от Кратката характеристика на продукта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.