

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg ofatumumabu.

Każda fiolka zawiera 100 mg ofatumumabu w 5 ml.

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

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny płyn. Możliwa obecność widocznych cząstek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Premedykacja

Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji produktu Arzerra należy zastosować premedykację, zgodnie z następującym schematem:

<u>Numer kolejnej infuzji (dawka)</u>	<u>Dożylna dawka kortykosteroidu</u>	<u>Dawka leku przeciwbólowego</u>	<u>Dawka leku przeciwhistaminowego</u>
1 (300 mg)	Równoważna 100 mg prednizolonu	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
2 (2000 mg)	Równoważna 100 mg prednizolonu	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
3-8 (2000 mg)	Równoważna 0-100 mg prednizolonu <sup>a)</sup>	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
9 (2000 mg)	Równoważna 100 mg prednizolonu	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
10-12 (2000 mg)	Równoważna 50-100 mg prednizolonu <sup>b)</sup>	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny

a) Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła poważna reakcja niepożądana, lekarz może zmniejszyć dawkę.

b) Jeśli po zakończeniu dziewiątej infuzji nie wystąpiła poważna reakcja niepożądana, lekarz może zmniejszyć dawkę.

### Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg ofatumumabu w pierwszej infuzji i 2000 mg ofatumumabu we wszystkich kolejnych infuzjach. Schemat leczenia obejmuje 8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co miesiąc (tj. co 4 tygodnie).

#### *Pierwsza i druga infuzja*

Pierwszą i drugą infuzję produktu Arzerra należy rozpoczynać z szybkością 12 ml/godzinę. W trakcie podawania leku szybkość infuzji można podwajać co 30 minut, do uzyskania maksymalnej szybkości 200 ml/godzinę (patrz punkt 6.6).

#### *Kolejne infuzje*

Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją, pozostałe infuzje można rozpoczynać z szybkością 25 ml/godzinę, którą należy podwajać co 30 minut, aż do uzyskania maksymalnej szybkości 400 ml/godzinę (patrz punkt 6.6).

#### *Modyfikacja dawki i wznowienie terapii*

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z infuzją może być konieczne zmniejszenie szybkości wlewu.

- W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji niepożądanych, infuzję należy przerwać. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta infuzję należy wznowić z szybkością dwukrotnie mniejszą od szybkości w chwili przerywania wlewu. Jeśli przed przerywaniem infuzji z powodu wystąpienia reakcji niepożądanej początkowa szybkość wynosząca 12 ml/godzinę nie została zwiększona, infuzję należy wznowić ze standardową początkową szybkością 12 ml/godzinę. Lekarz może następnie zwiększyć szybkość infuzji zgodnie ze standardowymi procedurami i z uwzględnieniem tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości wlewu bardziej niż dwukrotnie co 30 minut).
- W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanej, infuzję należy przerwać i wznowić z szybkością 12 ml/godzinę, po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Lekarz może następnie zwiększyć szybkość infuzji zgodnie ze standardowymi procedurami i z uwzględnieniem tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości podawania wlewu bardziej niż dwukrotnie co 30 minut).

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Arzerra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności są niewystarczające.

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Sposób podawania

Produkt Arzerra przeznaczony jest do podawania w postaci infuzji dożylniej. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ofatumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje związane z infuzją

Podczas stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją, prowadzących do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, jednakże nie eliminuje możliwości ich wystąpienia, zwłaszcza podczas pierwszej infuzji. Do reakcji związanych z infuzją należą reakcje rzekomoanafilaktyczne, incydenty sercowe, dreszcze, kaszel, zespół uwolnienia cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, gorączka, wysypka i pokrzywka. Ciężkie reakcje związane ze stosowaniem ofatumumabu, w tym zespół uwolnienia cytokin, zgłaszano nawet pomimo zastosowania premedykacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, należy niezwłocznie przerwać wlew produktu Arzerra i rozpocząć leczenie objawowe (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją występują częściej w pierwszym dniu podawania infuzji i ich częstość zmniejsza się podczas kolejnych wlewów. U pacjentów z zaburzeniami czynności płuc istnieje większe ryzyko powikłań płucnych w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas infuzji ofatumumabu.

#### Zespół rozpadu guza

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i zdolności do indukowania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi immunologicznej po podaniu żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem. Odpowiedź na szczepienie może ulec osłabieniu w przypadku zmniejszenia liczby komórek B. Ze względu na ryzyko zakażenia należy unikać podawania żywych atenuowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem i po jego

zakończeniu, aż do unormowania się liczby komórek B. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane ze szczepieniem pacjentów podczas leczenia ofatumumabem.

#### Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Podczas leczenia ofatumumabem może wystąpić zakażenie i reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), włącznie z przypadkami śmiertelnymi. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakażenia HBV należy przed rozpoczęciem stosowania produktu Arzerra wykonać badania przesiewowe. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia klinicznych i laboratoryjnych objawów aktywnego zakażenia, zarówno w trakcie leczenia ofatumumabem, jak również przez 6 do 12 miesięcy po ostatniej infuzji produktu Arzerra. U pacjentów, u których wystąpi wirusowe zapalenie wątroby należy przerwać stosowanie produktu Arzerra i wdrożyć odpowiednie leczenie. Brak wystarczających danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby.

#### Choroby układu krążenia

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

#### Niedrożność jelit

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

#### Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych

Ze względu na fakt, że ofatumumab wiąże się ze wszystkimi limfocytami CD-20 dodatnimi (zmienionymi nowotworowo i nienowotworowymi), podczas leczenia ofatumumabem należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi i liczby płytek. Badania te należy wykonywać częściej u pacjentów, u których wystąpi cytopenia.

#### Zawartość sodu

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Mimo że nie wykonano formalnych badań interakcji z ofatumumabem, nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi.

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ofatumumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować ofatumumabu u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia ofatumumabem i przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu ofatumumabu.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu u pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub chorobą oporną na leczenie zostało poddane ocenie w dwóch badaniach otwartych. Do badania Hx-CD20-406 włączono 154 pacjentów, którym podano początkową dawkę 300 mg, a następnie 7 wlewów w dawce 2000 mg w odstępach tygodniowych. Po 5 tygodniach przerwy pacjentom podano 4 wlewy po 2000 mg w odstępach miesięcznych. Drugie badanie (Hx-CD20-402) było badaniem mającym na celu ustalenie optymalnej dawki produktu. Pacjentom podzielonym na 3 kohorty (3 pacjentów, 3 pacjentów, 27 pacjentów) podano dawkę początkową 100 mg, 300 mg lub 500 mg, a następnie, tydzień później, 3 kolejne wlewy w odstępach tygodniowych, zawierające odpowiednio 500 mg, 1000 mg lub 2000 mg ofatumumabu. Opisane działania niepożądane pochodzą z ostatecznych danych z badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki produktu oraz z planowanej analizy wykonanej w trakcie badania Hx-CD20-406.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane uporządkowane według grup układowo-narządowych i częstości, zgodnie z terminologią MedDRA. Bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

<u>Klasyfikacja grup układowo-narządowych wg MedDRA</u>	<u>Bardzo częste</u>	<u>Częste</u>	<u>Niezbyt częste</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia	Agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwonych krwinek, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje rzekomoanafilaktyczne, nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zespół rozpadu guza
Zaburzenia serca		Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli, hipoksja, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, ból gardła i krtani, kaszel, zatkanie nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Niedrożność jelita cienkiego, biegunka, nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Pokrzywka, świąd, zaczerwienienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zespół uwolnienia cytokin, gorączka, dreszcze, nadmierne pocenie się, zmęczenie	

Reakcje związane z infuzją: W kluczowym badaniu klinicznym (Hx-CD20-406), reakcje związane z infuzją występowały u 44% pacjentów w dniu podania pierwszego wlewu (300 mg), u 29% pacjentów w dniu podania drugiego wlewu (2000 mg) i z mniejszą częstością podczas podawania kolejnych wlewów (patrz punkt 4.4).

Zakażenia: W kluczowym badaniu klinicznym w sumie u 108 pacjentów (70%) wystąpiły zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. U 45 pacjentów (29%) wystąpiły zakażenia w stopniu  $\geq 3$ ., a wśród nich 19 przypadków (12%) zakończyło się śmiercią. Odsetek śmiertelnych zakażeń w populacji pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab wyniósł 17%.

Neutropenia: U 45 (42%) spośród 108 pacjentów uczestniczących w kluczowym badaniu klinicznym, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia była prawidłowa, wystąpiła neutropenia w stopniu  $\geq 3$ . U 19 pacjentów (18%) wystąpiła neutropenia w stopniu 4. U niektórych pacjentów wystąpiła neutropenia w stopniu 4. trwająca > 2 tygodni.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC10

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

#### Mechanizm działania

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

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

#### Działania farmakodynamiczne

U pacjentów z nowotworami hematologicznymi liczba obwodowych komórek B zmniejszała się po pierwszej infuzji ofatumumabu. U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie, mediana zmniejszenia liczby komórek B wynosiła 23% po pierwszym wlewie i 92% po ósmym wlewie. U większości pacjentów liczba obwodowych komórek B była zmniejszona przez pozostały czas trwania terapii, a następnie stopniowo powracała do normy (mediana zmniejszenia liczby komórek B 3 miesiące po zakończeniu terapii ofatumumabem wyniosła 68% poniżej wartości sprzed leczenia).

#### Immunogenność

W przypadku białek terapeutycznych, w tym również ofatumumabu, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności, jednakże powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko ofatumumabowi może być ograniczone, ponieważ ofatumumab jest przeciwciałem ludzkim, które zmniejsza liczbę



komórek B u pacjentów, których układ odpornościowy jest już osłabiony z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej.

W kluczowym badaniu klinicznym (Hx-CD20-406), próbki surowicy pobrane od 154 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych ofatumumabem zostały przebadane pod kątem obecności przeciwciał przeciwko ofatumumabowi. U 46 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 8 wlewów (33 z nich otrzymało całkowitą liczbę 12 wlewów) i u których zmniejszenie stężenia ofatumumabu w surowicy było wystarczające, aby umożliwić wykrycie przeciwciał przeciwko ofatumumabowi, badanie wszystkich próbek dało wyniki negatywne.

#### Badania kliniczne

Kliniczną skuteczność ofatumumabu wykazano na podstawie w planowanej analizie wykonanej w trakcie badania Hx-CD20-406 (badanie otwarte, wielośrodkowe, prowadzone bez grupy kontrolnej) i jednego zakończonego badania dodatkowego, Hx-CD20-402 (badanie otwarte, wielośrodkowe, mające na celu ustalenie optymalnej dawki produktu).

#### Badanie Hx-CD20-406

Produkt Arzerra podawano w monoterapii 154 pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata (zakres od 41 do 86 lat), a większość pacjentów była płci męskiej (72%) i rasy białej (97%). Pacjenci byli w przeszłości poddani średnio 5 terapiom, w tym terapii rytuksymabem (57%). Spośród 154 pacjentów, u 59 stwierdzono oporność na fludarabinę i alemtuzumab (zdefiniowaną jako niez uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na fludarabinę lub alemtuzumab albo progresję choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki fludarabiny lub alemtuzumabu). Wyjściowe dane cytogenetyczne (uzyskane techniką FISH) były dostępne dla 151 pacjentów. Aberracje chromosomalne wykryto u 118 pacjentów; u 33 pacjentów odnotowano delecję 17p, u 50 pacjentów delecję 11q, u 16 pacjentów trisomię 12q, u 30 pacjentów stwierdzono kariotyp prawidłowy, a u 19 pacjentów jedynie delecję 13q.

Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 58% w grupie pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab (podsumowanie danych skuteczności uzyskanych w badaniu podano w Tabeli 1). U pacjentów leczonych w przeszłości rytuksymabem, zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi, odpowiedź na leczenie ofatumumabem była zbliżona do odpowiedzi zaobserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni rytuksymabem.

Tabela 1. Podsumowanie odpowiedzi na produkt Arzerra u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

(Pierwszorzędowy) punkt końcowy <sup>1</sup>	Pacjenci z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab n = 59
Ogólny wskaźnik odpowiedzi Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 99% CI (%)	34 (58) 40, 74
Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni rytuksymabem Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	19/35 (54) 37, 71
Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z anomaliami chromosomowymi delecja 17p Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	7/17 (41) 18, 67
delecja 11q Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	15/24 (63) 41, 81
Mediana ogólnego przeżycia Miesiące 95% CI	13,7 9,4, brak możliwości oszacowania
Przeżycie wolne od progresji Miesiące 95% CI	5,7 4,5, 8,0
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące 95% CI	7,1 3,7, 7,6
Mediana czasu do kolejnej terapii PBL Miesiące 95% CI	9,0 7,3, 10,7
<sup>1</sup> Ogólna odpowiedź była oceniana przez Niezależny Komitet ds. Ocen, na podstawie wytycznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej podanych przez Grupę Roboczą Narodowego Instytutu Raka (NCIWG) w 1996 roku.	

Wykazano również poprawę w składowych kryteriów odpowiedzi wg NCIWG. Należy do nich: poprawa związana z objawami ogólnoustrojowymi, limfadenopatia, organomegalia lub cytopenia (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Podsumowanie uzyskanej poprawy klinicznej trwającej minimum 2 miesiące u pacjentów, u których odnotowano zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia

Punkt końcowy skuteczności lub parametr hematologiczny <sup>a</sup>	Pacjenci odnoszący korzyści/pacjenci, u których odnotowano nieprawidłowości przed rozpoczęciem terapii (%)
	Pacjenci z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab
Liczba limfocytów	
≥50% zmniejszenie	31/42 (74)
Normalizacja ( $\leq 4 \times 10^9/l$ )	20/42 (48)
Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych <sup>b</sup>	15/31 (48)
Limfadenopatia <sup>c</sup>	
≥50% poprawa	34/55 (62)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	9/55 (16)
Splenomegalia	
≥50% poprawa	16/30 (53)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	14/30 (47)
Hepatomegalia	
≥50% poprawa	11/18 (61)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	9/18 (50)
Hemoglobina <11 g/dl przed rozpoczęciem terapii do >11 g/dl w dalszym okresie	8/26 (31)
Liczba płytek <100x10 <sup>9</sup> /l przed rozpoczęciem terapii do >50% zwiększenia lub >100x10 <sup>9</sup> /l w dalszym okresie	12/29 (41)
Neutrofile <1x10 <sup>9</sup> /l przed rozpoczęciem terapii do $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/19 (5)
<sup>a</sup> Nie uwzględniono zgłoszeń pacjentów od dnia pierwszej transfuzji, leczenia erytropoetyną lub leczenia czynnikami wzrostu. W przypadku pacjentów, dla których brak było danych początkowych, ostatnie wyniki z badań przesiewowych/nieplanowanych potraktowano jako dane początkowe. <sup>b</sup> Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych (gorączka, nocne poty, zmęczenie, spadek masy ciała) definiowano jako całkowite ustąpienie wszelkich objawów, które występowały przed rozpoczęciem terapii. <sup>c</sup> Limfadenopatia mierzona poprzez sumę iloczynów największych wymiarów (SPD) stwierdzonych podczas badania fizykalnego.	

Produkt Arzerra podawano również grupie pacjentów (n=79) z masywną limfadenopatią (ang. bulky lymphadenopathy), zdefiniowaną jako co najmniej jeden węzeł chłonny o wielkości > 5cm), z chorobą oporną na fludarabinę. Całkowity odsetek odpowiedzi w tej grupie wynosił 47% (99% CI: 32%, 62%). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,9 miesięcy (95% CI: 4.9, 6.4), a mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,4 miesięcy (95% CI: 10.2, 20.2). Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem wyniósł 44% (95% CI: 29, 60). U tych pacjentów również uzyskano poprawę kliniczną, porównywalną (pod względem skuteczności i parametrów hematologicznych wymienionych powyżej) do populacji pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab.

Dodatkowo, produktem Arzerra leczono również grupę pacjentów (n=16) nie tolerujących leczenia /nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną i (lub) nie tolerujących leczenia alemtuzumabem. Całkowity odsetek odpowiedzi w tej grupie wyniósł 56% (99% CI: 24%, 85%).

### Badanie Hx-CD20-402

Badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki produktu przeprowadzono z udziałem 33 pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub chorobą oporną na leczenie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (od 27 do 82 lat); większość pacjentów stanowili mężczyźni (58%) rasy białej. Leczenie ofatumumabem (podawanym w 4 cotygodniowych wlewach) doprowadziło do uzyskania 50% obiektywnych odpowiedzi w grupie pacjentów przyjmujących największą dawkę (pierwsza dawka: 500 mg; druga, trzecia i czwarta dawka: 2000 mg). Uzyskano 12 częściowych remisji i jedną częściową remisję w węzłach chłonnych. W grupie pacjentów przyjmujących największą dawkę, mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 15,6 tygodni (95% CI: 15-22,6 tygodni) w całej badanej populacji, oraz 23 tygodnie (CI: 20-31,4 tygodni) w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Czas trwania odpowiedzi wynosił 16 tygodni (CI: 13,3 – 19,0 tygodni), a czas do podjęcia kolejnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wynosił 52,4 tygodnie (CI: 36,9 – brak możliwości oszacowania).

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ofatumumab jest podawany we wlewie dożylnym, zatem w jego przypadku ocena stopnia wchłaniania nie jest wymagana. Maksymalne stężenia ofatumumabu w surowicy obserwowano zazwyczaj podczas wlewu lub krótko po jego zakończeniu. Dane farmakokinetyczne uzyskano od 146 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie. Wartość średniej geometrycznej  $C_{max}$  po pierwszym wlewie (300 mg) wynosiła 63  $\mu\text{g/ml}$ ; po ósmym cotygodniowym wlewie (siedem wlewów w dawce 2000 mg) wartość średniej geometrycznej  $C_{max}$  wynosiła 1482  $\mu\text{g/ml}$ , a wartość średniej geometrycznej  $AUC_{(0-\infty)}$  wynosiła 674 463  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ; po dwunastym wlewie (czwarty comiesięczny wlew; dawka 2000 mg) wartość średniej geometrycznej  $C_{max}$  wynosiła 881  $\mu\text{g/ml}$ , a wartość średniej geometrycznej  $AUC_{(0-\infty)}$  wynosiła 265 707  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Dystrybucja

Ofatumumab ma małą objętość dystrybucji. Średnie wartości  $V_{ss}$  stwierdzone w różnych badaniach, po zastosowaniu różnych dawek i różnej liczby wlewów, wynosiły od 1,7 do 5,1 l.

### Biotransformacja

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

### Eliminacja

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

W badaniach z udziałem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, średnie wartości  $CL$  i  $t_{1/2}$  wynosiły 64 ml/h (zakres 4,3-1122 ml/godz.) i 1,3 dnia (zakres 0,2-6,0 dni) po pierwszym wlewie, 8,5 ml/godz. (zakres 1,3-41,5 ml/godz.) i 11,5 dnia (zakres 2,3-30,6 dni) po czwartym wlewie,

9,5 ml/godz. (zakres 2,2-23,7 ml/ godz.) i 15,8 dni (zakres 8,8-61,5 dni) po ósmym wlewie oraz 10,1 ml/godz. (zakres 3,3-23,6 ml/ godz.) i 13,9 dni (zakres 9,0-29,2 dni) po dwunastym wlewie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsi)

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

#### Dzieci i młodzież

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji dzieci i młodzieży.

#### Płeć

W analizie typu cross-study danych farmakokinetycznych stwierdzono, że płeć ma niewielki wpływ (14-25%) na farmakokinetykę ofatumumabu. Większe wartości  $C_{max}$  i AUC obserwowano u kobiet (41% pacjentów w tej analizie to mężczyźni, a 59% to kobiety); te obserwacje nie są uznawane za istotne klinicznie; nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od płci.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Częsteczki IgG1 takie jak ofatumumab są katabolizowane przez wszechobecne enzymy proteolityczne, które obecne są nie tylko w tkance wątrobowej, jest zatem mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację ofatumumabu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Dożylne podawanie ofatumumabu ciężarnym samicom małp *Cynomolgus* w dawce 100 mg/kg m.c. raz w tygodniu w dniach ciąży od 20 do 50, nie spowodowało działania teratogenego ani wystąpienia objawów toksyczności u matki czy u płodu. W dniu 100 ciąży zaobserwowano zmniejszenie liczby komórek B w krwi pępowinowej i tkance śledziony płodu, związane z farmakologicznymi właściwościami ofatumumabu. Nie przeprowadzono badań rozwoju prenatalnego i pourodzeniowego, nie wykazano zatem powrotu do normy w okresie pourodzeniowym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, za wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolka

2 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

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

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Produkt Arzerra jest dostępny w opakowaniach zawierających 3 fiołki oraz dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych.

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

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

- Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra

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

Podczas sprawdzania roztworu nie należy wstrząsać fiolki zawierającej ofatumumab.

Koncentrat może zawierać małą ilość widocznych przezroczystych lub białych, bezkształtnych cząstek ofatumumabu. Zostaną one usunięte dzięki filtrom wchodzącym w skład zestawu drenów przedłużających do wlewów dożylnych.

- Sposób rozcieńczania roztworu do infuzji

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

Dawka 300 mg – należy wykorzystać 3 fiolki (w sumie 15 ml, 5 ml na fiolkę):

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

- Sposób podawania rozcieńczonego roztworu

Nie wolno podawać produktu Arzerra w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Produkt należy podawać przy użyciu dożylnych pomp infuzyjnych oraz zamieszczonego w opakowaniu zestawu drenów przedłużających do wlewów dożylnych z wbudowanym filtrem o wielkości porów 0,2 mikrona. Filtr musi być stosowany podczas całego wlewu.

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

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

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

Wlew 1 i 2: schemat podawania

Czas (minuty)	ml/godzinę
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, pozostałe infuzje (3-12) należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

Wlew 3 do 12: schemat podawania

Czas (minuty)	ml/godzinę
0 – 30	25

31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/10/625/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/04/2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg ofatumumabu.

Każda fiolka zawiera 1000 mg ofatumumabu w 50 ml.

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

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny płyn. Możliwa obecność widocznych cząstek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Premedykacja

Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji produktu Arzerra należy zastosować premedykację, zgodnie z następującym schematem:

<u>Numer kolejnej infuzji (dawka)</u>	<u>Dożylna dawka kortykosteroidu</u>	<u>Dawka leku przeciwbólowego</u>	<u>Dawka leku przeciwhistaminowego</u>
1 (300 mg)	Równoważna 100 mg prednizolonu	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
2 (2000 mg)	Równoważna 100 mg prednizolonu	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
3-8 (2000 mg)	Równoważna 0-100 mg prednizolonu <sup>a)</sup>	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
9 (2000 mg)	Równoważna 100 mg prednizolonu	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny
10-12 (2000 mg)	Równoważna 50-100 mg prednizolonu <sup>b)</sup>	Równoważna 1000 mg paracetamolu	Równoważna 10 mg cetyryzyny

a) Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła poważna reakcja niepożądana, lekarz może zmniejszyć dawkę.

b) Jeśli po zakończeniu dziewiątej infuzji nie wystąpiła poważna reakcja niepożądana, lekarz może zmniejszyć dawkę.

### Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg ofatumumabu w pierwszej infuzji i 2000 mg ofatumumabu we wszystkich kolejnych infuzjach. Schemat leczenia obejmuje 8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co miesiąc (tj. co 4 tygodnie).

#### *Pierwsza i druga infuzja*

Pierwszą i drugą infuzję produktu Arzerra należy rozpoczynać z szybkością 12 ml/godzinę. W trakcie podawania leku szybkość infuzji można podwajać co 30 minut, do uzyskania maksymalnej szybkości 200 ml/godzinę (patrz punkt 6.6).

#### *Kolejne infuzje*

Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją, pozostałe infuzje można rozpoczynać z szybkością 25 ml/godzinę, którą należy podwajać co 30 minut, aż do uzyskania maksymalnej szybkości 400 ml/godzinę (patrz punkt 6.6).

#### *Modyfikacja dawki i wznowienie terapii*

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z infuzją może być konieczne zmniejszenie szybkości wlewu.

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

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Arzerra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności są niewystarczające.

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Sposób podawania

Produkt Arzerra przeznaczony jest do podawania w postaci infuzji dożylniej. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ofatumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje związane z infuzją

Podczas stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją, prowadzących do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, jednakże nie eliminuje możliwości ich wystąpienia, zwłaszcza podczas pierwszej infuzji. Do reakcji związanych z infuzją należą reakcje rzekomoanafilaktyczne, incydenty sercowe, dreszcze, kaszel, zespół uwolnienia cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, gorączka, wysypka i pokrzywka. Ciężkie reakcje związane ze stosowaniem ofatumumabu, w tym zespół uwolnienia cytokin, zgłaszano nawet pomimo zastosowania premedykacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, należy niezwłocznie przerwać wlew produktu Arzerra i rozpocząć leczenie objawowe (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją występują częściej w pierwszym dniu podawania infuzji i ich częstość zmniejsza się podczas kolejnych wlewów. U pacjentów z zaburzeniami czynności płuc istnieje większe ryzyko powikłań płucnych w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas infuzji ofatumumabu.

#### Zespół rozpadu guza

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

#### Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i zdolności do indukowania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi immunologicznej po podaniu żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem. Odpowiedź na szczepienie może ulec osłabieniu w przypadku zmniejszenia liczby komórek B. Ze względu na ryzyko zakażenia należy unikać podawania żywych atenuowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem i po jego

zakończeniu, aż do unormowania się liczby komórek B. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane ze szczepieniem pacjentów podczas leczenia ofatumumabem.

#### Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Podczas leczenia ofatumumabem może wystąpić zakażenie i reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), włącznie z przypadkami śmiertelnymi. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakażenia HBV należy przed rozpoczęciem stosowania produktu Arzerra wykonać badania przesiewowe. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia klinicznych i laboratoryjnych objawów aktywnego zakażenia, zarówno w trakcie leczenia ofatumumabem, jak również przez 6 do 12 miesięcy po ostatniej infuzji produktu Arzerra. U pacjentów, u których wystąpi wirusowe zapalenie wątroby należy przerwać stosowanie produktu Arzerra i wdrożyć odpowiednie leczenie. Brak wystarczających danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby.

#### Choroby układu krążenia

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

#### Niedrożność jelit

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

#### Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych

Ze względu na fakt, że ofatumumab wiąże się ze wszystkimi limfocytami CD-20 dodatnimi (zmienionymi nowotworowo i nienowotworowymi), podczas leczenia ofatumumabem należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi i liczby płytek. Badania te należy wykonywać częściej u pacjentów, u których wystąpi cytopenia.

#### Zawartość sodu

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Mimo że nie wykonano formalnych badań interakcji z ofatumumabem, nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi.

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ofatumumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować ofatumumabu u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia ofatumumabem i przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu ofatumumabu.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu u pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub chorobą oporną na leczenie zostało poddane ocenie w dwóch badaniach otwartych. Do badania Hx-CD20-406 włączono 154 pacjentów, którym podano początkową dawkę 300 mg, a następnie 7 wlewów w dawce 2000 mg w odstępach tygodniowych. Po 5 tygodniach przerwy pacjentom podano 4 wlewy po 2000 mg w odstępach miesięcznych. Drugie badanie (Hx-CD20-402) było badaniem mającym na celu ustalenie optymalnej dawki produktu. Pacjentom podzielonym na 3 kohorty (3 pacjentów, 3 pacjentów, 27 pacjentów) podano dawkę początkową 100 mg, 300 mg lub 500 mg, a następnie, tydzień później, 3 kolejne wlewy w odstępach tygodniowych, zawierające odpowiednio 500 mg, 1000 mg lub 2000 mg ofatumumabu. Opisane działania niepożądane pochodzą z ostatecznych danych z badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki produktu oraz z planowanej analizy wykonanej w trakcie badania Hx-CD20-406.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane uporządkowane według grup układowo-narządowych i częstości, zgodnie z terminologią MedDRA. Bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

<u>Klasyfikacja grup układowo-narządowych wg MedDRA</u>	<u>Bardzo częste</u>	<u>Częste</u>	<u>Niezbyt częste</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia	Agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwonych krwinek, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje rzekomoanafilaktyczne, nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zespół rozpadu guza
Zaburzenia serca		Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli, hipoksja, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, ból gardła i krtani, kaszel, zatkanie nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Niedrożność jelita cienkiego, biegunka, nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Pokrzywka, świąd, zaczerwienienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zespół uwolnienia cytokin, gorączka, dreszcze, nadmierne pocenie się, zmęczenie	

Reakcje związane z infuzją: W kluczowym badaniu klinicznym (Hx-CD20-406), reakcje związane z infuzją występowały u 44% pacjentów w dniu podania pierwszego wlewu (300 mg), u 29% pacjentów w dniu podania drugiego wlewu (2000 mg) i z mniejszą częstością podczas podawania kolejnych wlewów (patrz punkt 4.4).

Zakażenia: W kluczowym badaniu klinicznym w sumie u 108 pacjentów (70%) wystąpiły zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. U 45 pacjentów (29%) wystąpiły zakażenia w stopniu  $\geq 3$ ., a wśród nich 19 przypadków (12%) zakończyło się śmiercią. Odsetek śmiertelnych zakażeń w populacji pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab wyniósł 17%.

Neutropenia: U 45 (42%) spośród 108 pacjentów uczestniczących w kluczowym badaniu klinicznym, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia była prawidłowa, wystąpiła neutropenia w stopniu  $\geq 3$ . U 19 pacjentów (18%) wystąpiła neutropenia w stopniu 4. U niektórych pacjentów wystąpiła neutropenia w stopniu 4. trwająca > 2 tygodni.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC10

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

#### Mechanizm działania

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

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

#### Działania farmakodynamiczne

U pacjentów z nowotworami hematologicznymi liczba obwodowych komórek B zmniejszyła się po pierwszej infuzji ofatumumabu. U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie, mediana zmniejszenia liczby komórek B wynosiła 23% po pierwszym wlewie i 92% po ósmym wlewie. U większości pacjentów liczba obwodowych komórek B była zmniejszona przez pozostały czas trwania terapii, a następnie stopniowo powracała do normy (mediana zmniejszenia liczby komórek B 3 miesiące po zakończeniu terapii ofatumumabem wyniosła 68% poniżej wartości sprzed leczenia).

#### Immunogenność

W przypadku białek terapeutycznych, w tym również ofatumumabu, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności, jednakże powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko ofatumumabowi może być ograniczone, ponieważ ofatumumab jest przeciwciałem ludzkim, które zmniejsza liczbę

komórek B u pacjentów, których układ odpornościowy jest już osłabiony z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej.

W kluczowym badaniu klinicznym (Hx-CD20-406), próbki surowicy pobrane od 154 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych ofatumumabem zostały przebadane pod kątem obecności przeciwciał przeciwko ofatumumabowi. U 46 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 8 wlewów (33 z nich otrzymało całkowitą liczbę 12 wlewów) i u których zmniejszenie stężenia ofatumumabu w surowicy było wystarczające, aby umożliwić wykrycie przeciwciał przeciwko ofatumumabowi, badanie wszystkich próbek dało wyniki negatywne.

#### Badania kliniczne

Kliniczną skuteczność ofatumumabu wykazano na podstawie w planowanej analizie wykonanej w trakcie badania Hx-CD20-406 (badanie otwarte, wielośrodkowe, prowadzone bez grupy kontrolnej) i jednego zakończonego badania dodatkowego, Hx-CD20-402 (badanie otwarte, wielośrodkowe, mające na celu ustalenie optymalnej dawki produktu).

#### Badanie Hx-CD20-406

Produkt Arzerra podawano w monoterapii 154 pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata (zakres od 41 do 86 lat), a większość pacjentów była płci męskiej (72%) i rasy białej (97%). Pacjenci byli w przeszłości poddani średnio 5 terapiom, w tym terapii rytuksymabem (57%). Spośród 154 pacjentów, u 59 stwierdzono oporność na fludarabinę i alemtuzumab (zdefiniowaną jako niez uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na fludarabinę lub alemtuzumab albo progresję choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki fludarabiny lub alemtuzumabu). Wyjściowe dane cytogenetyczne (uzyskane techniką FISH) były dostępne dla 151 pacjentów. Aberracje chromosomalne wykryto u 118 pacjentów; u 33 pacjentów odnotowano delecję 17p, u 50 pacjentów delecję 11q, u 16 pacjentów trisomię 12q, u 30 pacjentów stwierdzono kariotyp prawidłowy, a u 19 pacjentów jedynie delecję 13q.

Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 58% w grupie pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab (podsumowanie danych skuteczności uzyskanych w badaniu podano w Tabeli 1). U pacjentów leczonych w przeszłości rytuksymabem, zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi, odpowiedź na leczenie ofatumumabem była zbliżona do odpowiedzi zaobserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni rytuksymabem.



Tabela 1. Podsumowanie odpowiedzi na produkt Arzerra u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

(Pierwszorzędowy) punkt końcowy <sup>1</sup>	Pacjenci z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab n = 59
Ogólny wskaźnik odpowiedzi Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 99% CI (%)	34 (58) 40, 74
Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni rytuksymabem Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	19/35 (54) 37, 71
Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z anomaliami chromosomowymi delecja 17p Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	7/17 (41) 18, 67
delecja 11q Pacjenci odpowiadający na leczenie, n (%) 95% CI (%)	15/24 (63) 41, 81
Mediana ogólnego przeżycia Miesiące 95% CI	13,7 9,4, brak możliwości oszacowania
Przeżycie wolne od progresji Miesiące 95% CI	5,7 4,5, 8,0
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące 95% CI	7,1 3,7, 7,6
Mediana czasu do kolejnej terapii PBL Miesiące 95% CI	9,0 7,3, 10,7
<sup>1</sup> Ogólna odpowiedź była oceniana przez Niezależny Komitet ds. Ocen, na podstawie wytycznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej podanych przez Grupę Roboczą Narodowego Instytutu Raka (NCIWG) w 1996 roku.	

Wykazano również poprawę w składowych kryteriów odpowiedzi wg NCIWG. Należy do nich: poprawa związana z objawami ogólnoustrojowymi, limfadenopatia, organomegalia lub cytopenia (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Podsumowanie uzyskanej poprawy klinicznej trwającej minimum 2 miesiące u pacjentów, u których odnotowano zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia

Punkt końcowy skuteczności lub parametr hematologiczny <sup>a</sup>	Pacjenci odnoszący korzyści/pacjenci, u których odnotowano nieprawidłowości przed rozpoczęciem terapii (%)
	Pacjenci z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab
Liczba limfocytów	
≥50% zmniejszenie	31/42 (74)
Normalizacja ( $\leq 4 \times 10^9/l$ )	20/42 (48)
Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych <sup>b</sup>	15/31 (48)
Limfadenopatia <sup>c</sup>	
≥50% poprawa	34/55 (62)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	9/55 (16)
Splenomegalia	
≥50% poprawa	16/30 (53)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	14/30 (47)
Hepatomegalia	
≥50% poprawa	11/18 (61)
Całkowite ustąpienie zmian chorobowych	9/18 (50)
Hemoglobina <11 g/dl przed rozpoczęciem terapii do >11 g/dl w dalszym okresie	8/26 (31)
Liczba płytek <100x10 <sup>9</sup> /l przed rozpoczęciem terapii do >50% zwiększenia lub >100x10 <sup>9</sup> /l w dalszym okresie	12/29 (41)
Neutrofile <1x10 <sup>9</sup> /l przed rozpoczęciem terapii do $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/19 (5)
<sup>a</sup> Nie uwzględniono zgłoszeń pacjentów od dnia pierwszej transfuzji, leczenia erytropoetyną lub leczenia czynnikami wzrostu. W przypadku pacjentów, dla których brak było danych początkowych, ostatnie wyniki z badań przesiewowych/nieplanowanych potraktowano jako dane początkowe. <sup>b</sup> Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych (gorączka, nocne poty, zmęczenie, spadek masy ciała) definiowano jako całkowite ustąpienie wszelkich objawów, które występowały przed rozpoczęciem terapii. <sup>c</sup> Limfadenopatia mierzona poprzez sumę iloczynów największych wymiarów (SPD) stwierdzonych podczas badania fizykalnego.	

Produkt Arzerra podawano również grupie pacjentów (n=79) z masywną limfadenopatią (ang. bulky lymphadenopathy), zdefiniowaną jako co najmniej jeden węzeł chłonny o wielkości > 5cm), z chorobą oporną na fludarabinę. Całkowity odsetek odpowiedzi w tej grupie wynosił 47% (99% CI: 32%, 62%). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,9 miesięcy (95% CI: 4.9, 6.4), a mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,4 miesięcy (95% CI: 10.2, 20.2). Odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem wyniósł 44% (95% CI: 29, 60). U tych pacjentów również uzyskano poprawę kliniczną, porównywalną (pod względem skuteczności i parametrów hematologicznych wymienionych powyżej) do populacji pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab.

Dodatkowo, produktem Arzerra leczono również grupę pacjentów (n=16) nie tolerujących leczenia /nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną i (lub) nie tolerujących leczenia alemtuzumabem. Całkowity odsetek odpowiedzi w tej grupie wyniósł 56% (99% CI: 24%, 85%).

### Badanie Hx-CD20-402

Badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki produktu przeprowadzono z udziałem 33 pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub chorobą oporną na leczenie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (od 27 do 82 lat); większość pacjentów stanowili mężczyźni (58%) rasy białej. Leczenie ofatumumabem (podawanym w 4 cotygodniowych wlewach) doprowadziło do uzyskania 50% obiektywnych odpowiedzi w grupie pacjentów przyjmujących największą dawkę (pierwsza dawka: 500 mg; druga, trzecia i czwarta dawka: 2000 mg). Uzyskano 12 częściowych remisji i jedną częściową remisję w węzłach chłonnych. W grupie pacjentów przyjmujących największą dawkę, mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 15,6 tygodni (95% CI: 15-22,6 tygodni) w całej badanej populacji, oraz 23 tygodnie (CI: 20-31,4 tygodni) w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Czas trwania odpowiedzi wynosił 16 tygodni (CI: 13,3 – 19,0 tygodni), a czas do podjęcia kolejnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wynosił 52,4 tygodnie (CI: 36,9 – brak możliwości oszacowania).

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ofatumumab jest podawany we wlewie dożylnym, zatem w jego przypadku ocena stopnia wchłaniania nie jest wymagana. Maksymalne stężenia ofatumumabu w surowicy obserwowano zazwyczaj podczas wlewu lub krótko po jego zakończeniu. Dane farmakokinetyczne uzyskano od 146 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie. Wartość średniej geometrycznej  $C_{max}$  po pierwszym wlewie (300 mg) wynosiła 63  $\mu\text{g/ml}$ ; po ósmym cotygodniowym wlewie (siedem wlewów w dawce 2000 mg) wartość średniej geometrycznej  $C_{max}$  wynosiła 1482  $\mu\text{g/ml}$ , a wartość średniej geometrycznej  $AUC_{(0-\infty)}$  wynosiła 674 463  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ; po dwunastym wlewie (czwarty comiesięczny wlew; dawka 2000 mg) wartość średniej geometrycznej  $C_{max}$  wynosiła 881  $\mu\text{g/ml}$ , a wartość średniej geometrycznej  $AUC_{(0-\infty)}$  wynosiła 265 707  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Dystrybucja

Ofatumumab ma małą objętość dystrybucji. Średnie wartości  $V_{ss}$  stwierdzone w różnych badaniach, po zastosowaniu różnych dawek i różnej liczby wlewów, wynosiły od 1,7 do 5,1l.

### Biotransformacja

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

### Eliminacja

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

W badaniach z udziałem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, średnie wartości  $CL$  i  $t_{1/2}$  wynosiły 64 ml/h (zakres 4,3-1122 ml/godz.) i 1,3 dnia (zakres 0,2-6,0 dni) po pierwszym wlewie, 8,5 ml/godz. (zakres 1,3-41,5 ml/godz.) i 11,5 dnia (zakres 2,3-30,6 dni) po czwartym wlewie,

9,5 ml/godz. (zakres 2,2-23,7 ml/ godz.) i 15,8 dni (zakres 8,8-61,5 dni) po ósmym wlewie oraz 10,1 ml/godz. (zakres 3,3-23,6 ml/ godz.) i 13,9 dni (zakres 9,0-29,2 dni) po dwunastym wlewie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsi)

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

#### Dzieci i młodzież

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji dzieci i młodzieży.

#### Płeć

W analizie typu cross-study danych farmakokinetycznych stwierdzono, że płeć ma niewielki wpływ (14-25%) na farmakokinetykę ofatumumabu. Większe wartości  $C_{max}$  i AUC obserwowano u kobiet (41% pacjentów w tej analizie to mężczyźni, a 59% to kobiety); te obserwacje nie są uznawane za istotne klinicznie; nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od płci.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Cząsteczki IgG1 takie jak ofatumumab są katabolizowane przez wszechobecne enzymy proteolityczne, które obecne są nie tylko w tkance wątrobowej, jest zatem mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację ofatumumabu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Dożylne podawanie ofatumumabu ciężarnym samicom małp *Cynomolgus* w dawce 100 mg/kg m.c. raz w tygodniu w dniach ciąży od 20 do 50, nie spowodowało działania teratogenego ani wystąpienia objawów toksyczności u matki czy u płodu. W dniu 100 ciąży zaobserwowano zmniejszenie liczby komórek B w krwi pępowinowej i tkance śledziony płodu, związane z farmakologicznymi właściwościami ofatumumabu. Nie przeprowadzono badań rozwoju prenatalnego i pourodzeniowego, nie wykazano zatem powrotu do normy w okresie pourodzeniowym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, za wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolka

2 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

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

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Produkt Arzerra jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę oraz dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych.

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

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

- Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra

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

Podczas sprawdzania roztworu nie należy wstrząsać fiolki zawierającej ofatumumab.

Koncentrat może zawierać małą ilość widocznych przezroczystych lub białych, bezkształtnych cząstek ofatumumabu. Zostaną one usunięte dzięki filtrom wchodzącym w skład zestawu drenów przedłużających do wlewów dożylnych.

- Sposób rozcieńczania roztworu do infuzji

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

*Dawka 2000 mg* – należy wykorzystać 2 fiolki (w sumie 100 ml, 50 ml na fiolkę):

- pobrać i odrzucić 100 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- pobrać po 50 ml ofatumumabu z każdej z 2 fiolek i wstrzyknąć do worka o objętości 1 000 ml;
- nie wstrząsać; mieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek.

- Sposób podawania rozcieńczonego roztworu

Nie wolno podawać produktu Arzerra w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Produkt należy podawać przy użyciu dożylnych pomp infuzyjnych oraz zamieszczonego w opakowaniu zestawu drenów przedłużających do wlewów dożylnych z wbudowanym filtrem o wielkości porów 0,2 mikrona. Filtr musi być stosowany podczas całego wlewu.

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

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

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

Wlew 1 i 2: schemat podawania

Czas (minuty)	ml/godzinę
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, pozostałe infuzje (3-12) należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

Wlew 3 do 12: schemat podawania

Czas (minuty)	ml/godzinę
0 – 30	25

31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/10/625/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/04/2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**



## **A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem produktów leczniczych zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
  - w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
  - na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

- **SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO.**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z Artykułem 14(7) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Należy przeprowadzić otwarte wieloośrodkowe badanie porównujące bezpieczeństwo i skuteczność leczenia ofatumumabem z leczeniem z wyboru lekarza u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną z dużą masą guza.	31/12/2014
Należy przeprowadzić badanie obserwacyjne IV fazy w celu dostarczenia dalszych danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu. Czas niezbędny do rekrutacji założonej liczby pacjentów (100) będzie uzależniony od daty dostępności produktu Arzerra na rynku UE, zakresu stosowania i woli pacjentów i lekarzy do uczestniczenia w badaniu.	30/06/2013

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Należy kontynuować badanie związku pomiędzy anomaliami chromosomowymi a czasem przeżycia wolnym od progresji choroby (PFS, ang. Progression Free Survival) i przeżycia całkowitego (OS, ang. Overall Survival) w badaniach w PBL Hx-CD20-406, Hx-CD20-407, OMB110911 i OMB110913. Ponadto należy nadal badać wpływ innych biomarkerów na całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. Overall Response Rate), PFS i OS poprzez ekspresję CD 38 w badaniu Hx-CD20-406, ekspresję CD 38 i status mutacji IgVH w badaniu Hx-CD20-407 oraz ekspresję ZAP-70 i status mutacji IgVH w badaniach OMB110911 i OMB110913.	31/12/2014

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Ofatumumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Arginina, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
100 mg/5 ml  
3 fiolki,  
2 zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/625/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**NAKLEJKA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Arzerra 100 mg koncentrat jałowy  
Ofatumumab  
iv.

**2. SPOSÓB PODANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

100 mg/5 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Ofatumumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Arginina, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1000 mg/50 ml

1 fiolka,  
2 zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/625/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**NAKLEJKA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Arzerra 1000 mg koncentrat jałowy  
Ofatumumab  
iv.

**2. SPOSÓB PODANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

1000 mg/50 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Ofatumumab

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

#### Spis treści ulotki:

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

## 1. CO TO JEST LEK ARZERRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

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

Lek Arzerra jest stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na inne rodzaje chemioterapii lub inne rodzaje leczenia.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ARZERRA

#### Kiedy nie stosować leku Arzerra

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (*nadwrażliwość*)** na ofatumumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Arzerra (*wymienionych w punkcie 6 „Inne informacje”*).
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że występuje u niego opisany powyżej stan.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Arzerra

Przed zastosowaniem leku Arzerra należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują **choroby serca**
  - jeśli u pacjenta występują **choroby płuc**
  - jeśli u pacjenta występuje **zapalenie wątroby typu B** (choroba wątroby). Lek Arzerra może spowodować ponowne uaktywnienie zapalenia wątroby typu B. Aby temu zapobiec lekarz może zastosować leczenie odpowiednim lekiem przeciwwirusowym.
- ➔ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do niego. Może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań kontrolnych podczas stosowania leku Arzerra.

## Szczepienia podczas stosowania leku Arzerra

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

## Reakcje związane z infuzją

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

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

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

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

## Stosowanie innych leków

**Należy powiedzieć lekarzowi** o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, a także o rozpoczynaniu stosowania nowych leków. Dotyczy to również preparatów ziołowych i innych leków wydawanych bez recepty.

## Ciąża i karmienie piersią

**Stosowanie leku Arzerra podczas ciąży zwykle nie jest zalecane.** Brak informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży** lub planuje ciążę. Lekarz rozważy stosunek korzyści dla pacjentki płynących ze stosowania leku Arzerra oraz ryzyka dla dziecka.
- **Podczas przyjmowania leku Arzerra oraz przez 12 miesięcy po zakończeniu ostatniego kursu leczenia należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji** w celu zapobiegania ciąży.
- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Arzerra.**

Nie wiadomo czy składniki leku Arzerra przenikają do mleka. **Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Arzerra oraz przez 12 miesięcy po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.**

## Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

## Lek Arzerra zawiera sól

W każdej dawce 300 mg leku Arzerra jest 34,8 mg sodu, a w każdej dawce 2 000 mg jest 232 mg sodu. Należy o tym pamiętać, jeśli pacjent stosuje dietę z ograniczeniem zawartości sodu.

### 3. JAK PODAWANY JEST LEK ARZERRA

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

#### **Zazwyczaj stosowana dawka**

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

#### **Jak podawany jest lek**

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

**Zazwyczaj stosowany jest kurs obejmujący 12 infuzji.** Przez osiem tygodni infuzje podawane są raz w tygodniu, po czym następuje przerwa trwająca 4-5 tygodni. Pozostałe infuzje podawane są raz w miesiącu przez 4 miesiące.

#### **Leki podawane przed każdą infuzją**

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

### 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

#### **Reakcje związane z infuzją**

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

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

- wysypka

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

- reakcje uczuleniowe, czasem o ciężkim przebiegu z obrzękiem twarzy lub ust, powodującym trudności z oddychaniem (*reakcje rzekomoanafilaktyczne*)
- trudności z oddychaniem, skrócenie oddechu, uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel
- niskie ciśnienie krwi (może powodować zawroty głowy podczas wstawania)
- zaczerwienienie, podwyższenie temperatury ciała
- nadmierne pocenie się
- drżenia, dreszcze
- szybkie bicie serca
- nudności
- biegunka
- ból pleców
- wysokie ciśnienie krwi
- swędząca, wypukła wysypka (*pokrzywka*)
- ból lub podrażnienie gardła
- brak energii
- zatkany nos

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

### **Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 pacjentów**:

- Zakażenia płuc lub dróg oddechowych (*układu oddechowego*), takie jak zapalenie płuc
- Zakażenia ucha, nosa, gardła

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

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

### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów**

- gorączka spowodowana zakażeniem i małą liczbą białych krwinek
  - zakażenia krwi
  - zakażenia układu moczowego
  - półpasiec
  - opryszczka
  - niedrożność jelit, która może objawiać się bólem brzucha
- ➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpi uporczywy ból brzucha.

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

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

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów**

- zwiększenie stężenia potasu, fosforanów i kwasu moczowego we krwi, które może powodować zaburzenia czynności nerek (*zespół rozpadu guza*)

Objawy tego zespołu obejmują:

- zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu
  - kurcze mięśni
- ➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpią powyższe objawy

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

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

### **Jeśli wystąpią działania niepożądane**

- ➔ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę**, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ARZERRA**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

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

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku w celu ochrony przed światłem.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz lub pielęgniarka usunie we właściwy sposób niepotrzebne pozostałości leku. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Arzerra**

- Substancją czynną jest ofatumumab. Jeden mililitr koncentratu zawiera 20 mg ofatumumabu.
- Inne składniki leku to: arginina, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbit 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507) (do ustalenia odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Arzerra i co zawiera opakowanie**

Lek Arzerra jest bezbarwnym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji.

Lek **Arzerra 100 mg** dostępny jest w opakowaniu zawierającym 3 fiołki oraz dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych. Każda szklana fiołka zamknięta jest korkiem z gumy nie zawierającej lateksu i zabezpieczona aluminiowym kapslem. Fiołka zawiera 5 ml koncentratu (100 mg ofatumumabu).

Lek **Arzerra 1000 mg** dostępny jest w opakowaniu zawierającym 1 fiołkę oraz dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych. Każda szklana fiołka zamknięta jest korkiem z gumy nie zawierającej lateksu i zabezpieczona aluminiowym kapslem. Fiołka zawiera 50 ml koncentratu (1000 mg ofatumumabu).

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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



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

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data zatwierdzenia ulotki:** {MM/RRRR}

Ten lek otrzymał „dopuszczenie warunkowe”.

Oznacza to, że oczekuje się uzyskania dalszych danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o leku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

### 1) Przed rozcieńczeniem produktu Arzerra

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

Podczas sprawdzania roztworu **nie należy wstrząsać fiołki** zawierającej ofatumumab.

Koncentrat może zawierać małą ilość widocznych przezroczystych lub białych, bezkształtnych cząstek ofatumumabu. Zostaną one usunięte dzięki filtrom wchodzącym w skład zestawu drenów przedłużających do wlewów dożylnych.

### 2) Sposób rozcieńczania roztworu do infuzji

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

**Dawka 300 mg** – należy wykorzystać 3 fiołki po 100 mg/5 ml (w sumie 15 ml, 5 ml z każdej fiołki):

- pobrać i odrzucić 15 ml płynu z worka zawierającego 1000 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%);
- pobrać po 5 ml ofatumumabu z każdej z 3 fiołek po 100 mg i wstrzyknąć do worka o objętości 1000 ml;
- **nie wstrząsać**; mieszać rozcieńczony roztwór **delikatnie obracając worek**.

**Dawka 2000 mg** - należy wykorzystać 2 fiołki po 1000 mg /50 ml (w sumie 100 ml, 50 ml z każdej fiołki):

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

### 3) Sposób podawania rozcieńczonego roztworu

**Nie wolno podawać produktu Arzerra w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.** Produkt należy podawać przy użyciu dożylnych pomp infuzyjnych oraz zamieszczonego w opakowaniu zestawu drenów przedłużających do wlewów dożylnych z wbudowanym filtrem o wielkości porów 0,2 mikrona. Filtr musi być stosowany podczas całego wlewu.

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

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

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

### Wlew 1 i 2: schemat podawania

Czas (minuty)	ml/godzinę
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

**Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana**, pozostałe infuzje (3-12) należy podawać przez 4 godziny (patrz punkt 4.2), przez linię obwodową lub cewnik założony na stałe, wg poniższego schematu:

### Wlew 3 do 12: schemat podawania

Czas (minuty)	ml/godzinę
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.