ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione.
Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 20 mg di ofatumumab.

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 100 mg di ofatumumab in 5 ml.

Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 1.000 mg di ofatumumab in 50 ml.

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale umano prodotto in una linea cellulare murina ricombinante (NS0).

Eccipiente con effetto noto
Questo medicinale contiene 34,8 mg di sodio in una dose di 300 mg, 116 mg di sodio in una dose di 1.000 mg e 232 mg di sodio in una dose di 2.000 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido da limpido a opalescente, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Leucemia linfatica cronica (LLC) non trattata in precedenza

Arzerra in combinazione con clorambucile o bendamustina è indicato nel trattamento di pazienti adulti con LLC che non sono stati trattati in precedenza e che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

LLC in recidiva

Arzerra in combinazione con fludarabina e ciclofosfamide è indicato nel trattamento di pazienti adulti con LLC in recidiva.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Medicinale non più autorizzato

LLC refrattaria

Arzerra è indicato nel trattamento della LLC nei pazienti adulti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Arzerra deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'utilizzo di terapie antitumorali ed in un ambiente dove strutture di rianimazione siano immediatamente disponibili.

Monitoraggio

I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la somministrazione di ofatumumab per l'insorgenza delle reazioni correlate all'infusione, incluse la sindrome da rilascio di citochine, in particolare durante la prima infusione.

Pre-trattamento

I pazienti devono essere pre-trattati con i seguenti medicinali da 30 minuti a 2 ore prima di ogni infusione di Arzerra in base ai seguenti schemi posologici:

Schema di pre-trattamento per Arzerra

	LLC non trattata in precedenza o LLC in recidiva		**LLC refrattaria**			
Numero di infusione	1 e 2	da 3 a n*	1 e 2	da 3 a 8	9	da 10 a 12
Corticosteroide per via endovenosa (prednisolone o equivalente)	50 mg	da 0 a 50 mg**	100 mg	da 0 a 100 mg**	100 mg	da 50 a 100 mg***
Paracetamolo orale (acetaminofene)	1.000 mg					
Antistaminico per via orale o endovenosa	Difenidramina 50 mg o cetirizina 10 mg (o equivalenti)					
*Fino a 13 infusioni in LLC non trattata in precedenza; fino a 7 infusioni in LLC in recidiva ** A discrezione del medico il corticosteroide può essere ridotto o omesso per le successive infusioni, se non si è verificata una reazione avversa grave (ADR) infusione-correlata con la(e) precedente(i) infusione(i). ***Il corticosteroide può essere ridotto per le successive infusioni a discrezione del medico, se non si è verificata una reazione avversa grave infusione-correlata, con la(e) precedente(i) infusione(i).						

Posologia

LLC non trattata in precedenza
Per la LLC non trattata in precedenza, il dosaggio e lo schema posologico raccomandati sono:

- Ciclo 1: 300 mg al giorno 1 seguiti una settimana dopo da 1.000 mg il giorno 8
- Cicli successivi (fino alla miglior risposta o ad un massimo di 12 cicli): 1.000 mg al giorno 1 ogni 28 giorni.

Ogni ciclo dura 28 giorni e viene conteggiato dal giorno 1 del ciclo.

La migliore risposta è una risposta clinica che non è ulteriormente migliorata dopo 3 ulteriori cicli di trattamento.

Medicinale non più autorizzato

LLC in recidiva
Per la LLC in recidiva, il dosaggio e lo schema posologico raccomandati sono:
- Ciclo 1: 300 mg al giorno 1 seguiti una settimana dopo da 1.000 mg il giorno 8
- Cicli successivi (fino ad un massimo di 6 cicli totali): 1.000 mg al giorno 1 ogni 28 giorni.

Ogni ciclo dura 28 giorni e viene conteggiato dal giorno 1 del ciclo.

LLC non trattata in precedenza e LLC e in recidiva
Prima infusione
La velocità iniziale della prima infusione di Arzerra deve essere di 12 ml/ora. Durante l'infusione, la velocità deve essere incrementata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 400 ml/ora (vedere paragrafo 6.6). Se si osserva durante un'infusione una ADR correlata all'infusione, vedere il seguente paragrafo "Modifica della dose e riavvio della terapia dopo ADR correlate all'infusione".

Infusioni successive
Se la(e) precedente(i) infusione(i) è(sono) stata(e) completata(e) senza gravi ADR correlate all'infusione, le restanti infusioni possono iniziare ad una velocità di 25 ml/ora che deve essere incrementata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 400 ml/ora (vedere paragrafo 6.6). Se durante l'infusione si osserva una ADR correlata all'infusione, vedere il seguente paragrafo "Modifica della dose e riavvio della terapia dopo ADR correlate all'infusione".

Modifica della dose e riavvio della terapia dopo ADR correlate all'infusione
In caso di ADR lieve o moderata, l'infusione deve essere interrotta e re-iniziata, alla metà della velocità infusionale al momento dell'interruzione, una volta che le condizioni del paziente sono stabili. Se la velocità di infusione non era stata aumentata dalla velocità iniziale di 12 ml/ora prima dell'interruzione a causa di una ADR, l'infusione deve essere re-iniziata alla velocità di 12 ml/ora, la velocità iniziale standard di infusione. La velocità di infusione può continuare ad essere aumentata secondo le procedure standard, a discrezione del medico e in base alla tolleranza del paziente (non superando il raddoppiamento della velocità ogni 30 minuti).

Nel caso di grave ADR, l'infusione deve essere interrotta e riavviata alla velocità di 12 ml/ora quando le condizioni del paziente sono stabili. La velocità di infusione può continuare ad essere aumentata secondo le procedure standard, a discrezione del medico e in base alla tolleranza del paziente (non superando l'aumento della velocità ogni 30 minuti).

Il trattamento con Arzerra deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che sviluppano una reazione anafilattica al medicinale.

LLC refrattaria:
Il dosaggio e lo schema posologico raccomandati sono 12 dosi somministrate come di seguito:
- 300 mg il giorno 1 seguiti 1 settimana dopo da
- 2.000 mg alla settimana per 7 dosi (infusioni da 2 a 8) seguite 4-5 settimane dopo da
- 2.000 mg ogni 28 giorni per 4 dosi (infusioni da 9 a 12)

Prima e seconda infusione
La velocità iniziale della prima e della seconda infusione di Arzerra deve essere di 12 ml/ora. Durante l'infusione, la velocità deve essere aumentata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 200 ml/ora (vedere paragrafo 6.6). Se si osserva durante un'infusione una ADR correlata all'infusione, vedere il seguente paragrafo "Modifica della dose e riavvio della terapia dopo ADR correlate all'infusione".

Infusioni successive
Se la(e) precedente(i) infusione(i) è(sono) stata(e) completata(e) senza gravi ADR correlate all'infusione, le successive infusioni possono iniziare ad una velocità di 25 ml/ora che deve essere aumentata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 400 ml/ora (vedere paragrafo 6.6). Se si osserva durante un'infusione una ADR correlata all'infusione, vedere il seguente paragrafo "Modifica della dose e riavvio della terapia dopo ADR(s) correlate all'infusione".

Medicinale non più autorizzato

Modificazione della dose e re-inizio della terapia dopo le ADR correlate all'infusione
In caso di ADR da lieve a moderata, l'infusione deve essere interrotta e re-iniziata alla metà della velocità infusionale al momento dell'interruzione, una volta che le condizioni del paziente sono stabili. Se la velocità di infusione non era stata aumentata dalla velocità iniziale di 12 ml/ora prima dell'interruzione a causa di una ADR, l'infusione deve essere re-iniziata a 12 ml/ora, la velocità iniziale standard di infusione. La velocità dell'infusione può continuare ad essere aumentata secondo le procedure standard, a discrezione del medico e in base alla tolleranza del paziente (non superando il raddoppiamento della velocità ogni 30 minuti).

In caso di una ADR grave, l'infusione deve essere interrotta e re-iniziata a 12 ml/ora, una volta che le condizioni del paziente sono stabili. La velocità di infusione può continuare ad essere aumentata secondo le procedure standard, a discrezione del medico e in base alla tolleranza del paziente (non superando l'aumento della velocità ogni 30 minuti).

Il trattamento con Arzerra deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che sviluppano una reazione anafilattica al medicinale.

Popolazioni speciali
Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Arzerra nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Pertanto l'uso di Arzerra non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Anziani
Non sono state osservate nella sicurezza e nell'efficacia differenze sostanziali correlate all'età (vedere paragrafo 5.1). In base ai dati disponibili di sicurezza ed efficacia, non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale
Non sono stati effettuati studi formali con Arzerra in pazienti con insufficienza renale. Non è raccomandato un aggiustamento della dose per l'insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Non sono stati effettuati studi formali con Arzerra in pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia è improbabile che pazienti con insufficienza epatica richiedano una modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Arzerra deve essere somministrato per infusione endovenosa e deve essere diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad ofatumumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Medicinale non più autorizzato

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione

Ofatumumab per via endovenosa è stato associato a reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni possono portare alla sospensione temporanea o all'interruzione del trattamento. Il pre-trattamento attenua le reazioni correlate all'infusione ma queste possono ancora presentarsi, soprattutto durante la prima infusione. Le reazioni correlate all'infusione possono includere, ma non si limitano a, eventi anafilattoidi, broncospasmo, eventi cardiaci (ad esempio ischemia del miocardio / infarto, bradicardia), brividi/rigidità, tosse, sindrome da rilascio di citochine, diarrea, dispnea, affaticamento, arrossamento, ipertensione, ipotensione, nausea, dolore, edema polmonare, prurito, piressia, eruzione cutanea e orticaria. In casi rari, queste reazioni possono portare al decesso. Anche con il pre-trattamento, sono state riportate reazioni gravi, inclusa sindrome da rilascio di citochine, a seguito dell'utilizzo di ofatumumab. In caso di gravi reazioni correlate all'infusione, deve essere interrotta immediatamente l'infusione di Arzerra ed istituito il trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.2).

Se si verifica una reazione anafilattica, il trattamento con Arzerra deve essere interrotto immediatamente e definitivamente e deve essere avviato un adeguato trattamento medico.

Le reazioni correlate all'infusione si verificano prevalentemente durante la prima infusione e tendono a diminuire con le infusioni successive. I pazienti con anamnesi di riduzione della funzionalità polmonare possono presentare un rischio maggiore di complicanze polmonari da reazioni gravi e devono essere monitorati attentamente durante l'infusione di Arzerra.

Sindrome da lisi tumorale

Nei pazienti con LLC può verificarsi la sindrome da lisi tumorale (SLT) con l'utilizzo di Arzerra. I fattori di rischio per la SLT includono un'elevata massa tumorale, alte concentrazioni di cellule circolanti ($\geq$ 25.000/mm^3), ipovolemia, insufficienza renale, elevati livelli pre-trattamento di acido urico ed elevati livelli di lattato deidrogenasi. Il trattamento della SLT include la correzione delle anomalie elettrolitiche, il monitoraggio della funzione renale, il mantenimento dell'equilibrio dei liquidi e trattamenti di supporto.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) decesso con esito fatale sono stati riportati in pazienti con LLC che ricevevano terapia farmacologica citotossica, inclusa terapia con ofatumumab. Si deve prendere in considerazione una diagnosi di LMP in qualsiasi paziente trattato con Arzerra che segnala la comparsa di nuovi segni o sintomi neurologici, o di cambiamenti in segni/sintomi pre-esistenti. Se si sospetta una diagnosi di LMP, Arzerra deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione il consulto con un neurologo.

Immunizzazione

La sicurezza e la capacità di generare una risposta primaria o anamnestica ad una immunizzazione con vaccini attenuati o inattivati durante il trattamento con ofatumumab non sono state studiate. La risposta alla vaccinazione può essere ridotta nel caso le cellule B siano diminuite. A causa del rischio di infezioni, la somministrazione di vaccini vivi attenuati deve essere evitata durante e dopo il trattamento con ofatumumab, fino a quando la conta delle cellule B non si sia normalizzata. Si devono prendere in considerazione i rischi e i benefici di vaccinare i pazienti durante la terapia con Arzerra.

Medicinale non più autorizzato

Epatite B

In pazienti trattati con medicinali classificati come anticorpi citolitici diretti contro il CD-20, incluso Arzerra, si sono verificate infezione e riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi hanno causato epatite fulminante, insufficienza epatica e morte. Sono stati riportati casi in pazienti che erano positivi per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e anche in quelli che erano positivi all'anticorpo anti *core* dell'epatite B (anti-HBc) ma HBsAg negativi. Si è verificata riattivazione anche nei pazienti che sembravano aver risolto l'infezione da epatite B (cioè HBsAg negativi, anti-HBc positivi, e positivi per l'anticorpo anti antigene di superficie dell'epatite B [anti-HBs]).

La riattivazione del HBV è definita come l'improvviso aumento della replicazione del HBV che si manifesta come un rapido aumento dei livelli di HBV DNA nel siero o nella rilevazione di HBsAg in un soggetto che era precedentemente HBsAg negativo e anti-HBc positivo. La riattivazione della replicazione di HBV è spesso seguita da epatite, ovvero da un aumento dei livelli di transaminasi e, nei casi gravi, da un aumento dei livelli di bilirubina, insufficienza epatica e morte.

Prima di iniziare il trattamento con Arzerra, tutti i pazienti devono essere stati esaminati per l'infezione HBV, misurando HBsAg e anti-HBc. Per i pazienti che mostrano evidenza di una precedente infezione da epatite B (HBsAg negativi, anti-HBc positivi), medici esperti nel trattamento dell'epatite B devono essere consultati per quanto riguarda il monitoraggio e l'inizio della terapia antivirale anti HBV. Il trattamento con Arzerra non deve essere iniziato nei pazienti con evidenza di infezione da epatite B in atto (HBsAg positivi) fino a quando l'infezione non sia stata adeguatamente trattata.

I pazienti con evidenza di precedente infezione da HBV devono essere monitorati durante il trattamento e per 6-12 mesi dopo l'ultima infusione di Arzerra per evidenziare segni clinici e di laboratorio di epatite o di riattivazione di HBV. La riattivazione del HBV è stata segnalata fino a 12 mesi dopo il completamento della terapia. L'interruzione della terapia antivirale anti HBV deve essere discussa con medici esperti nel trattamento dell'epatite B.

Nei pazienti che sviluppano riattivazione del HBV durante il trattamento con Arzerra, si deve interrompere immediatamente Arzerra e qualsiasi chemioterapia concomitante, e istituire un trattamento appropriato. Non esistono dati sufficienti riguardanti la sicurezza della ripresa del trattamento con Arzerra nei pazienti che sviluppano la riattivazione del HBV. La ripresa del trattamento con Arzerra nei pazienti nei quali la riattivazione del HBV si è risolta deve essere discussa con medici esperti nel trattamento dell'epatite B.

Apparato cardiovascolare

I pazienti con anamnesi di malattia cardiaca devono essere attentamente monitorati. Arzerra deve essere interrotto nei pazienti che presentano aritmie cardiache gravi o a rischio di vita.

L'effetto di dosi multiple di Arzerra sull'intervallo QTc è stato valutato in un'analisi aggregata di tre studi in aperto in pazienti con LLC (N=85). Aumenti sopra i 5 millisecondi sono stati osservati negli intervalli QT/QTc medi/mediani in un'analisi aggregata. Non sono stati rilevati grandi cambiamenti nella media dell'intervallo QTc (cioè > 20 millisecondi). Nessuno dei pazienti ha avuto un aumento del QTc maggiore di 500 millisecondi. Non è stato rilevato un aumento del QTc dipendente dalla concentrazione. Si raccomanda un controllo nei pazienti degli elettroliti come potassio e magnesio prima e durante la somministrazione di ofatumumab. Anomalie degli elettroliti devono essere corrette. L'effetto di ofatumumab nei pazienti con intervalli QT prolungati (ad esempio acquisito o congenito) non è noto.

Medicinale non più autorizzato

Ostruzione intestinale

Ostruzione intestinale è stata riportata in pazienti che ricevevano una terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20, incluso ofatumumab. I pazienti che presentano dolore addominale, specialmente all'inizio del ciclo della terapia con ofatumumab, devono essere valutati e deve essere istituito un trattamento appropriato.

Monitoraggio degli esami di laboratorio

Citopenia, compresa neutropenia prolungata e ad insorgenza tardiva, sono state riportate durante la terapia con ofatumumab.La conta ematica completa, inclusi i neutrofili, e la conta piastrinica devono essere effettuate ad intervalli regolari durante la terapia con Arzerra e più frequentemente nei pazienti che sviluppano citopenia.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 34,8 mg di sodio in una dose di 300 mg, 116 mg di sodio in una dose di1.000 mg e 232 mg di sodio in una dose di 2.000 mg. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con una dieta a contenuto controllato di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene esistano dati limitati di interazione farmacologica con ofatumumab, non vi sono interazioni note con altri medicinali clinicamente significative. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche rilevanti tra ofatumumab e fludarabina, ciclofosfamide, bendamustina, clorambucile, o il suo metabolita attivo, la mostarda dell'acido fenilacetico.

L'efficacia dei vaccini vivi attenuati o inattivati può essere ridotta con ofatumumab. Pertanto, l'uso concomitante di questi agenti con ofatumumab deve essere evitato. Se la somministrazione concomitante viene giudicata inevitabile, si devono prendere in considerazione i rischi e i benefici di vaccinare i pazienti durante la terapia con ofatumumab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Dal momento che ofatumumab può causare deplezione delle cellule B nel feto, durante la terapia con Arzerra e per almeno 12 mesi dopo l'ultima dose di Arzerra devono essere usati metodi di contraccezione efficaci (metodi che si traducono in tassi di gravidanza inferiori al 1%). Dopo questo periodo, la pianificazione di una gravidanza, in relazione alla malattia di base, deve essere valutata dal medico curante.

Gravidanza

Sulla base di risultati di studi su animale e in base al suo suo meccanismo d'azione, Ofatumumab può causare deplezione delle cellule B del feto (vedere paragrafo 5.1).

Non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza per fornire informazioni sui rischi associati al farmaco. In uno studio sulla riproduzione condotto su animale, in cui è stato somministrato ofatumumab in scimmie gravide, non sono state osservate teratogenicità o tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Ofatumumab non deve essere somministrato a donne in gravidanza a meno che il possibile beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto.

La somministrazione di vaccini vivi ai neonati e ai lattanti esposti a ofatumumab in utero deve essere evitata fino al recupero delle cellule B (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Medicinale non più autorizzato

Allattamento
Non è noto se Arzerra sia escreto nel latte umano, tuttavia le IgG umane sono secrete nel latte umano. Non è stato definito l'utilizzo sicuro di ofatumumab durante l'allattamento umano. L'escrezione di ofatumumab nel latte non è stata studiata nell'animale. Dati pubblicati suggeriscono che il consumo del neonato e del bambino di latte materno non determina un assorbimento sostanziale di questi anticorpi materni nella circolazione. Un rischio per i neonati / bambini non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Arzerra e nei 12 mesi successivi al trattamento.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di ofatumumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi nell'animale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Arzerra sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

In base alla farmacologia di ofatumumab, non è prevedibile alcun effetto negativo su queste attività. Si deve tenere conto dello stato clinico del paziente e del profilo delle ADR di ofatumumab quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità motorie, cognitive o di giudizio (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo generale di sicurezza di ofatumumab si basa su dati provenienti da 1.168 pazienti negli studi clinici per la LLC (vedere paragrafo 5.1). Questo include 643 pazienti trattati con ofatumumab in monoterapia (nei pazienti con LLC in recidiva o refrattaria) e 525 pazienti trattati con ofatumumab in combinazione con chemioterapia (clorambucile o bendamustina o fludarabina e ciclofosfamide).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in pazienti trattati con ofatumumab in monoterapia e con ofatumumab in combinazione con chemioterapia, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono disposte in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio inferiore (inclusa polmonite), Infezioni del tratto respiratorio superiore	Sepsi (inclusa sepsi neutropenica e shock settico) infezioni da herpesvirus, infezioni del tratto urinario	Infezione e riattivazione di epatite B, leucoencefalopatia multifocale progressiva	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, anemia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitosi, coagulopatia, aplasia eritrocitaria, linfopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità*	Reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico)*	
Disturbi del sistema nervoso		Mal di testa*		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Sindrome da lisi tumorale	
Patologie cardiache		Tachicardia*	Bradicardia*	
Patologie vascolari		Ipotensione*, ipertensione*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*, tosse*	Broncospasmo*, disturbi al torace*, dolore orofaringeo*, congestione nasale*	Edema polmonare*, ipossia*	
Patologie gastrointestinali	Nausea*, diarrea*		Ostruzione dell'intestino tenue	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Orticaria*, prurito*, rossore*		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia*, affaticamento*	Sindrome da rilascio delle citochine*, brividi (inclusa rigidità)*, iperidrosi*		

Medicinale non più autorizzato

Infortunio, avvelenamento e complicazioni procedurali		Reazione correlata all'infusione*		
* È probabile che tali eventi siano attribuibili a ofatumumab nell'ambito di una reazione correlata all'infusione e che avvengano tipicamente dopo l'inizio dell'infusione ed entro 24 ore dopo il completamento dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).				

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione
Nei 1.168 pazienti che hanno ricevuto ofatumumab negli studi clinici per la LLC, le ADR più frequentemente osservate sono state le reazioni correlate all'infusione, che si sono verificate in un momento qualsiasi del trattamento in 711 pazienti (61%). La maggioranza delle reazioni correlate all'infusione sono state Grado 1 o Grado 2 di gravità. Il sette per cento dei pazienti ha avuto reazioni correlate all'infusione ≥ al Grado 3 in un momento qualsiasi del trattamento. Il due per cento delle reazioni correlate all'infusione ha portato all'interruzione del trattamento. Non vi sono state reazioni fatali correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni
Dei 1.168 pazienti che ricevevano ofatumumab negli studi clinici per la LLC, 682 pazienti (58 %) hanno presentato un'infezione. Erano incluse infezioni batteriche, virali e fungine. 268 dei 1.168 pazienti (23 %) hanno presentato infezioni di Grado ≥ 3. 65 dei 1.168 pazienti (6 %) hanno presentato un'infezione fatale.

Neutropenia
Dei 1.168 pazienti a cui è stato somministrato ofatumumab negli studi clinici, 420 pazienti (36%) hanno presentato un evento avverso associato ad una riduzione della conta dei neutrofili; 129 (11%) hanno presentato un evento avverso serio associato ad una riduzione della conta dei neutrofili.

Nello studio principale nella LLC non trattata (OMB110911; 217 pazienti trattati con ofatumumab più clorambucile, 227 solo con clorambucile), neutropenia prolungata (definita come neutropenia di Grado 3 o 4 non risolta tra 24 e 42 giorni dopo l'ultima dose di trattamento nello studio) è stata riportata in 41 pazienti (9%) (23 pazienti [11%] trattati con ofatumumab e clorambucile, 18 pazienti [8%] trattati con clorambucile da solo). Nove pazienti (4%) trattati con ofatumumab e clorambucile, e tre pazienti trattati con clorambucile da solo hanno presentato una comparsa tardiva della neutropenia (definita come neutropenia di Grado 3 o 4 che inizia almeno 42 giorni dopo l'ultimo trattamento). In uno studio pilota (OMB110913, 181 pazienti trattati con ofatumumab più fludarabina e ciclofosfamide, 178 pazienti con fludarabina e ciclofosfamide) in pazienti con LLC in recidiva, è stata riscontrata neutropenia prolungata in 38 (11 %) pazienti (18 pazienti [10 %] trattati con ofatumumab in combinazione con fludarabina e ciclofosfamide rispetto a 20 pazienti [11 %] nel braccio fludarabina e ciclofosfamide). Tredici (7 %) pazienti trattati con ofatumumab in combinazione con fludarabina e ciclofosfamide, e 5 (3 %) pazienti trattati con fludarabina e ciclofosfamide hanno avuto neutropenia a insorgenza tardiva.

Cardiovascolari
L'effetto di dosi multiple di Arzerra sull'intervallo QTc è stato valutato in un'analisi aggregata di studi clinici in aperto in pazienti con LLC (N=85). Nell'analisi aggregata sono stati osservati aumenti sopra i 5 msec nella media/mediana degli intervalli QT/QTc. Non sono stati rilevati ampi cambiamenti nella media dell'intervallo QTc (ovvero, > 20 millisecondi). Nessuno dei pazienti ha presentato un aumento del QTc > 500 msec. Non è stato rilevato un aumento del QTc dipendente dalla concentrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Medicinale non più autorizzato

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC10

Meccanismo d'azione

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG1) che si lega in modo specifico ad un epitopo distinto comprendente sia lo *small* che il *large loop* extracellulare della molecola CD20. La molecola CD20 è una fosfoproteina transmembranaria espressa sui linfociti B, dallo stadio dei linfociti pre-B a quello dei linfociti B maturi, e sulle cellule B tumorali. Le cellule B tumorali includono la LLC (generalmente associata con l'espressione di livelli più bassi di CD20) e linfomi non-Hodgkin (dove il > 90 % dei tumori ha una elevata espressione dei livelli di CD20). La molecola CD20 non viene persa dalla superficie cellulare e non viene internalizzata a seguito del legame anticorpale.

Il legame di ofatumumab all'epitopo della molecola CD20 più vicino alla membrana induce il reclutamento e l'attivazione della via del complemento sulla superficie cellulare, portando a citossicità complemento-dipendente e dando luogo alla lisi delle cellule tumorali. E' stato osservato che ofatumumab induce una lisi cellulare apprezzabile anche in cellule con alta espressione di molecole inibitorie del complemento. E' stato anche osservato che ofatumumab induce lisi cellulare nelle cellule che esprimono CD20, sia con alta che con bassa intensità, e nelle cellule rituximab-resistenti. Inoltre, il legame di ofatumumab permette il reclutamento di cellule *natural killer*, consentendo l'induzione della morte cellulare attraverso citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente.

Effetti farmacodinamici

La conta delle cellule B periferiche si riduce dopo la prima infusione di ofatumumab nei pazienti con neoplasie ematologiche. In tutti i pazienti con LLC, ofatumumab, sia in monoterapia che in combinazione, induce una rapida e profonda deplezione delle cellule B.

Quando ofatumumab è somministrato in monoterapia in pazienti con LLC refrattaria, la mediana della riduzione della conta delle cellule B è stata del 22 % dopo la prima infusione e del 92 % all'ottava infusione settimanale. La conta delle cellule B periferiche rimaneva bassa durante la restante terapia nella maggior parte dei pazienti e rimaneva al di sotto del basale fino a 15 mesi dopo l'ultima dose nei pazienti rispondenti.

Quando ofatumumab è somministrato in combinazione con clorambucile in pazienti con LLC non trattata in precedenza, la mediana delle riduzioni della conta delle cellule B dopo il primo ciclo e prima del sesto ciclo mensile è stata del 94 % e > 99 % A 6 mesi dopo l'ultima dose, la mediana delle riduzioni della conta delle cellule B è stata > 99 %.

Quando ofatumumab è stato somministrato in combinazione con fludarabina e ciclofosfamide in pazienti con LLC in recidiva, la riduzione mediana rispetto al basale è stata del 60% dopo la prima infusione e la deplezione completa (100%) è stata raggiunta dopo 4 cicli.

Medicinale non più autorizzato

Immunogenicità
Esiste una potenziale immunogenicità con le proteine terapeutiche come ofatumumab. I campioni di siero di più di 1.000 pazienti del programma clinico nella LLC sono stati testati con anticorpi anti-ofatumumab durante e dopo il trattamento in periodi compresi tra 8 settimane e 2 anni. La formazione di anticorpi anti-ofatumumab è stata osservata in meno dello 0,5 % dei pazienti con LLC dopo il trattamento con ofatumumab.

Efficacia e sicurezza clinica

LLC non trattata in precedenza
Lo studio OMB110911 (randomizzato, in aperto, a bracci paralleli, multicentrico) ha valutato l'efficacia di Arzerra in combinazione con clorambucile in confronto con clorambucile da solo in 447 pazienti con LLC non trattata in precedenza considerati inappropriati per il trattamento a base di fludarabina (ad esempio a causa dell'età avanzata o per la presenza di co-morbidità), con malattia attiva e indicazione al trattamento. I pazienti sono stati trattati con Arzerra in infusioni endovenose mensili (ciclo 1: 300 mg al giorno 1 e 1.000 mg al giorno 8. cicli successivi: 1.000 mg al giorno 1 ogni 28 giorni) in combinazione con clorambucile (10 mg/m^2 per via orale nei giorni 1-7 ogni 28 giorni) o con clorambucile da solo (10 mg/m^2 per via orale nei giorni 1-7 ogni 28 giorni). I pazienti sono stati trattati per un minimo di 3 mesi fino alla migliore risposta o fino ad un massimo di 12 cicli. L'età mediana era 69 anni (range: da 35 a 92 anni), il 27 % dei pazienti era di età > 75 anni, il 63 % era di sesso maschile e l'89 % era di razza bianca. La mediana della scala geriatrica cumulativa della valutazione delle comorbidità (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics* - CIRS-G) è stata 9 e il 31 % dei pazienti ha presentato una CIRS-G > 10. La mediana della clearance della creatinina (CrCl), definita con l'utilizzo della formula Cockroft-Gault, è stata di 70 ml/min e il 48 % dei pazienti aveva una CrCl < 70 ml/min. Sono stati arruolati nello studio pazienti con performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) da 0 a 2 e il 91 % aveva un performance status ECOG di 0 o1. Il 60 % circa dei pazienti è stato trattato con 3-6 cicli di Arzerra e il 32 % con 7-12 cicli. La mediana del numero di cicli completati dai pazienti è stata 6 (dose totale di Arzerra di 6.300 mg).

L'endpoint primario è stato la mediana della sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - PFS) valutata in cieco da un Independent Review Committee (IRC) che ha utilizzato le linee guida (2008) del National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG), aggiornate dall'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL). Il tasso di risposta complessivo (*overall response rate* - ORR) che ha incluso la risposta completa (CR) è stato anche valutato da un IRC che ha utilizzato le linee guida IWCLL del 2008.

Arzerra in combinazione con clorambucile ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della mediana del PFS (71%) in confronto a clorambucile da solo (HR: 0,57; 95 % IC: 0,45; 0,72) (vedere Tabella 1 e Figura 1). Il beneficio di PFS con l'aggiunta di Arzerra è stato osservato in tutti i pazienti, inclusi quelli con caratteristiche biologiche *poor-risk* (come delezione di 17p o 11q, IGHV non mutata, β2M > 3500 μg/l, e espressione ZAP-70).

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1 Riassunto del PFS con Arzerra in combinazione con clorambucile in confronto a clorambucile nella LLC non trattata in precedenza

Analisi del PFS primaria e per sottogruppi valutata da IRC-, mesi	Clorambucile (N=226)	Arzerra e clorambucile (N=221)
Mediana, tutti i pazienti	13.1	22,4
95 % IC	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Hazard ratio	0,57 (0,45, 0,72)	
valore di P	p< 0,001	
Età ≥75 anni (n=119)	12,2	23,8
Co-morbidità 0 o 1 (n=126)	10,9	23,0
Co-morbidità 2 o più (n=321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n=411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n=35)	7,9	20,9
CIRS-G ≤ 10 (n=310)	13,1	21,7
CIRS-G > 10 (n=137)	12,2	23,2
CrCl < 70 ml/min (n=214)	10,9	23,1
CrCl ≥ 70 ml/min (n=227)	14,5	22,1
Delezione 17p o 11q (n=90)	7,9	13,6
IGHV mutata (≤98 %) (n=177)	12,2	30,5
IGHV non mutata (> 98 %) (n=227)	11,7	17,3
β2M ≤ 3500 µg/l (n=109)	13,8	25,5
β2M > 3500 µg/l (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 positive (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermediate (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negative (n=100)	13,8	25,6
IGHV mutata & ZAP-70 negativo (n=60)	10,5	NR
IGHV mutata & ZAP-70 positivo (n=35)	7,9	27,2
IGHV non mutata & ZAP-70 negativo (n=27)	16,7	16,2
IGHV non mutata & ZAP-70 positivo (n=122)	11,2	16,2
Abbreviazioni: β2M= beta-2-microglobulina, IC= intervallo di confidenza; CIRS-G= Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, LLC= leucemia linfatica cronica, CrCl= clearance della creatinine, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IRC= Independent Review Committee, N= numero, NR= non raggiunto, PFS= progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione), ZAP-70= zeta-chain-associated protein kinase 70.		

Sono disponibili dati limitati nella popolazione eterogenea non di razza bianca e nei pazienti con ECOG performance status di PS = 2.

Medicinale non più autorizzato

Figura 1 Stime di Kaplan-Meier di PFS valutata da IRC in LLC non trattata in precedenza

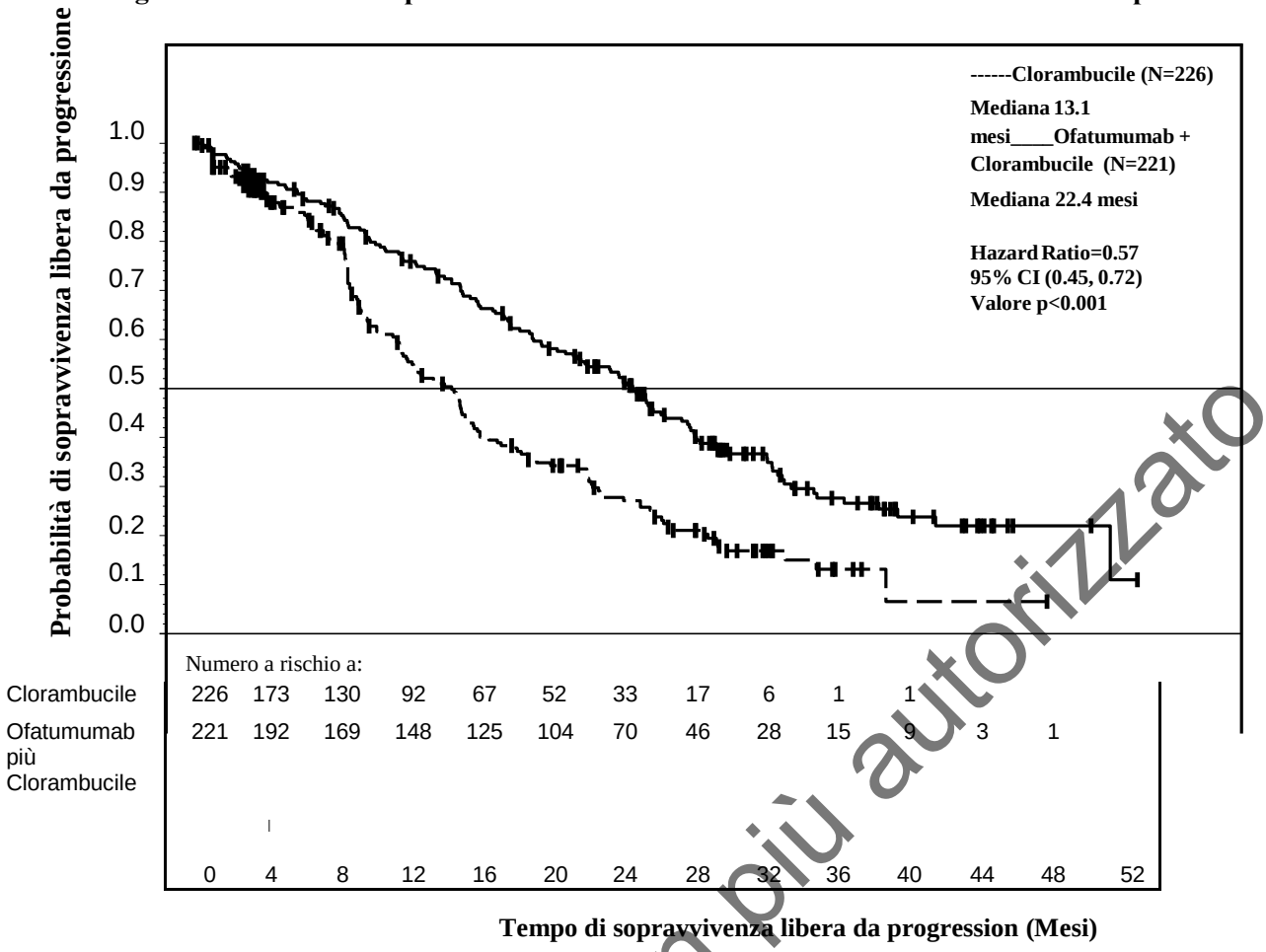


Tabella 2 Riassunto dei risultati secondari di Arzerra in combinazione con clorambucile in confronto a clorambucile in pazienti LLC non trattati in precedenza

Risultati secondari valutati da IRC-	Clorambucile (N=226)	Arzerra e clorambucile (N=221)
ORR (%) 95 % IC Valore di P	69 (62,1, 74,6) p< 0,001	82 (76,7, 87,1)
CR (%) CR con MRD negativa (% di CR)	1 0	12 37
Mediana della durata della risposta, tutti i pazienti, mesi 95 % IC Valore P	13,2 (10,8, 16,4) p< 0,001	22,1 (19,1, 24,6)
Abbreviazioni: IC= intervallo di confidenza, LLC= leucemia linfatica cronica, CR= risposta completa, IRC= Independent Review Committee, MRD= minimal residue disease, N= numero, ORR= overall response rate (tasso di risposta complessivo)		

Lo studio OMB115991 ha valutato l'efficacia di Arzerra in combinazione con bendamustina in 44 pazienti con LLC non trattata in precedenza, considerati inappropriati per il trattamento a base di fludarabina. I pazienti sono stati trattati con Arzerra in infusioni mensili per via endovenosa (ciclo 1 300 mg al giorno 1 e 1.000 mg al giorno 8; cicli successivi: 1.000 mg al giorno 1 ogni 28 giorni) in combinazione con bendamustina 90 mg/m^2 per via endovenosa nei giorni 1 e 2 ogni 28 giorni. I pazienti sono stati trattati per un massimo di 6 cicli. La mediana del numero di cicli completati nei pazienti è stata 6 (dose totale di Arzerra 6.300 mg).

Medicinale non più autorizzato

L’endpoint primario è stato l’ORR valutato dallo sperimentatore in base alle linee guida IWCLL 2008.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che Arzerra in combinazione con bendamustina è una terapia efficace permettendo di raggiungere un ORR del 95 % (95 % IC: 85, 99) e una CR del 43 %. Più della metà dei pazienti (56 %) con CR erano MRD negativi a seguito del completamento del trattamento in studio.

Non sono disponibili dati di confronto di Arzerra in combinazione con bendamustina o con clorambucile in confronto a un regime basato su rituximab, come rituximab con clorambucile. Pertanto il vantaggio di questa nuova combinazione su un regime a base di rituximab non è noto.

LLC in recidiva

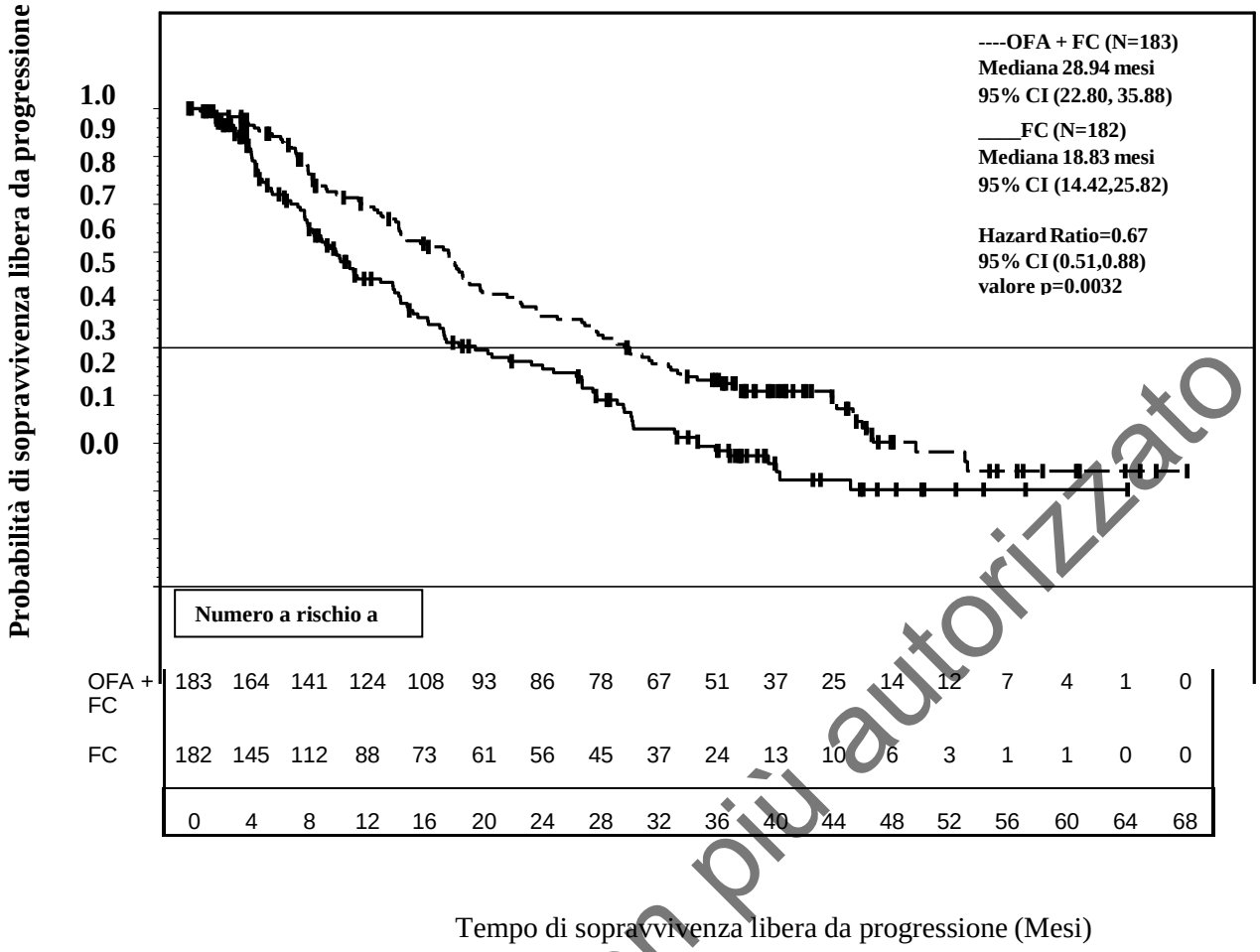
Lo studio OMB110913 (randomizzato, in aperto, a bracci paralleli, multicentrico) ha valutato l’efficacia di ofatumumab in combinazione con fludarabina e ciclofosfamide confrontato con fludarabina e ciclofosfamide in 365 pazienti con LLC in recidiva (definita come un paziente che ha ricevuto almeno una precedente terapia per LLC e ha raggiunto in precedenza una risposta/remissione completa o parziale, ma dopo un periodo di sei o più mesi ha mostrato evidenza di progressione della malattia). Le caratteristiche della malattia al basale e i marcatori prognostici sono risultati bilanciati tra i bracci di trattamento e rappresentativi di una popolazione con LLC in recidiva. L’età media dei pazienti era 61 anni (intervallo: 32 a 90 anni, il 7 % aveva 75 anni o oltre), il 60 % era di sesso maschile e il 16 %, 55 % e 28 % dei pazienti erano stadio A, B e C di Binet, rispettivamente. La maggior parte dei pazienti (81 %) ha ricevuto 1-2 linee precedenti di trattamento (di questi circa il 50 % ha ricevuto 1 trattamento in precedenza) e il 21 % dei pazienti è stato trattato precedentemente con rituximab. La mediana del punteggio CIRS era 7 (intervallo: 4 a 17), il 36 % dei pazienti aveva una CrCL <70 ml/min e il 93 % un ECOG 0 o 1. Dati limitati sono disponibili per l’eterogenea popolazione non-bianca e in pazienti con un performance status ECOG di 2.

Ofatumumab è stato somministrato tramite infusione endovenosa (ciclo 1: 300 mg al giorno 1 e 1.000 mg al giorno 8; cicli successivi: 1.000 mg al giorno 1 ogni 28 giorni). Circa il 90 % dei pazienti ha ricevuto 3-6 cicli di ofatumumab e il 66 % ha completato 6 cicli.

L’*endpoint primario* sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutato in cieco da un comitato di revisione indipendente (IRC) sulla base di linee guida aggiornate (2008) del National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG), è risultato prolungato nel braccio di confronto di ofatumumab più fludarabina-ciclofosfamide (OFA+FC) rispetto al braccio con fludarabina-ciclofosfamide (FC) (28,9 mesi contro 18,8 mesi; HR: 0,67, 95 % CI: 0,51 0,88, p=0,0032) con un conseguente incremento di 10 mesi della PFS mediana (vedere Figura 2). La PFS determinata con valutazione locale (sperimentatore) è stata coerente con l’*endpoint primario* risultando in un miglioramento di ~11 mesi nella PFS mediana (OFA+FC 27,2 mesi contro 16,8 mesi con FC; HR=0,66 (95 % CI: 0,51, 0,85, p=0,0009).

Medicinale non più autorizzato

Figura 2 Stima di Kaplan Meier della PFS nella LLC in recidiva



Medicinale non più autorizzato

Il tasso di risposta globale (ORR) è stato anche valutato da un IRC sulla base delle linee guida NCI-WG del 2008. La ORR è stata più alta per OFA+FC rispetto a FC (84% contro 68%, p=0,0003). Il tempo mediano per la terapia successiva è stato più lungo per il braccio OFA+FC rispetto al braccio FC (48,1 mesi contro 40,1 mesi; HR: 0,73; 95% CI: 0,51-1,05). Il tempo mediano per la progressione è stato più lungo per il braccio OFA+FC rispetto al braccio FC (42,1 mesi contro 26,8 mesi; HR: 0,63; 95% CI: 0,45-0,87).

Con un follow-up mediano di circa 34 mesi, sono stati segnalati 67 morti (37%) nel braccio OFA+FC e 69 morti (38%) nel braccio FC. I risultati complessivi di sopravvivenza hanno mostrato un HR=0,78 (56,4 mesi contro 45,8 mesi per il braccio OFA+FC contro il braccio FC; 95% CI: 0,56-1,09; p=0,1410).

LLC refrattaria

Arzerra è stato somministrato in monoterapia a 223 pazienti con LLC refrattaria (studio Hx-CD20-406). L'età mediana era di 64 anni (range: da 41 a 87 anni), e la maggioranza erano maschi (73 %) e bianchi (96 %). I pazienti avevano ricevuto in media 5 terapie precedenti, incluso rituximab (57 %). Di questi 223 pazienti, 95 pazienti erano refrattari alla terapia con fludarabina e alemtuzumab (refrattarietà definita come fallimento nel raggiungere almeno una risposta parziale con il trattamento con fludarabina o alemtuzumab o progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultima dose di fludarabina o alemtuzumab). I dati citogenetici al basale (FISH) erano disponibili per 209 pazienti. 36 pazienti avevano un cariotipo normale e aberrazioni cromosomiche sono state rilevate in 174 pazienti; 47 pazienti presentavano la delezione 17p, 73 pazienti la delezione 11q, 23 pazienti trisomia 12q, e 31 pazienti la delezione 13q come unica aberrazione.

L'ORR è stato del 49 % nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab (vedere Tabella 3 per un riassunto dei dati di efficacia dello studio). I pazienti che hanno avuto in precedenza una terapia con rituximab, in monoterapia o in associazione con altri medicinali, hanno risposto al trattamento con Arzerra con percentuali simili a quelli che non sono stati trattati precedentemente con rituximab.

Tabella 3 Riassunto delle risposte ad Arzerra nei pazienti con LLC refrattaria

Endpoint (primario)[1]	Pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab n=95
Tasso di risposta complessivo Responders, n (%) 95,3 % IC (%)	 47 (49) 39, 60
Tasso di risposta nei pazienti con precedente terapia con rituximab Responders, n (%) 95 % IC (%)	 25/56 (45) 31, 59
Tasso di risposta nei pazienti con anomalie cromosomiche delezione 17p Responders, n (%) 95 % IC (%) delezione 11q Responders, n (%) 95 % IC (%)	 10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Mediana della sopravvivenza complessiva (*overall survival*) Mesi 95 % IC	 13.9 9,9, 18,6
Sopravvivenza libera da progressione *(Progression-free survival)* Mesi 95 % IC	 4.6 3,9, 6,3
Durata mediana della risposta Mesi 95 % IC	 5.5 3,7, 7,2
Tempo mediano alla successiva terapia per LLC Mesi 95 % IC	 8.5 7,2, 9,9
[1] La risposta complessiva *(overall response)* è stata definita da un Independent Response Committee utilizzando le linee guida per la LLC del 1996 del NCI-WG.	

Miglioramenti si sono anche dimostrati nei componenti dei criteri di risposta NCIWG. Questi hanno incluso miglioramenti associati a sintomi sistemici, linfoadenopatia, organomegalia o citopenia (vedere Tabella 4).

Medicinale non più autorizzato

Tabella 4 Riassunto dei miglioramenti clinici con una durata minima di 2 mesi nei pazienti refrattari con anomalie al basale

Endpoint di efficacia o dei parametri ematologici[a]	Pazienti con benefici/pazienti con anomalie al basale (%)
	Pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab
Conta dei linfociti	
riduzione ≥ 50 %	49/71 (69)
Normalizzazione (≤ $4x10^9$/l)	36/71 (51)
Risoluzione completa dei sintomi sistemici[b]	21/47 (45)
Linfoadenopatia[c]	
miglioramento ≥ 50 %	51/88 (58)
Risoluzione completa	17/88 (19)
Splenomegalia	
miglioramento ≥ 50 %	27/47 (57)
Risoluzione completa	23/47 (49)
Epatomegalia	
miglioramento ≥ 50 %	14/24 (58)
Risoluzione completa	11/24 (46)
Emoglobina da < 11 g/dl al basale a > 11 g/dl post basale	12/49 (24)
Conta piastrinica < $100x10^9$/l al basale a > 50 % di aumento o > $100x10^9$/l post basale	19/50 (38)
Neutrofili da < $1x10^9$/l al basale a > $1,5x10^9$/l	1/17 (6)

[a] Esclude le visite dei pazienti dalla data di prima trasfusione, trattamento con eritropoietina, o trattamento con fattori di crescita. Per i pazienti con dati al basale non disponibili, i dati dell'ultimo screening/non schedulati sono stati riportati al basale.

[b] Risoluzione completa dei sintomi sistemici (febbre, sudorazioni notturne, affaticamento, perdita di peso) definita come presenza di qualsiasi sintomo al basale, seguita dalla presenza di nessun sintomo.

[c] Linfoadenopatia misurata dalla somma dei prodotti di diametro più grande (SPD), come definito dall'esame fisico.

Arzerra è stato somministrato anche ad un gruppo di pazienti (n=112) con linfoadenopatia *bulky* (così definita in presenza di almeno un linfonodo > 5 cm) che erano anche refrattari a fludarabina. L'ORR in questo gruppo è stato del 43 % (95,3 % IC: 33, 53). La mediana della sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival)* è stata di 5,5 mesi (95 % IC: 4,6; 6,4) e la mediana della sopravvivenza complessiva (*overall survival)* è stata di 17,4 mesi (95 % IC: 15,0; 24,0). Il tasso di risposta (*response rate)* nei pazienti con precedente terapia con rituximab è stato del 38 % (95 % IC: 23; 61). Questi pazienti hanno anche presentato un miglioramento clinico comparabile, in termini di endpoint di efficacia e parametri ematologici dettagliati sopra, ai pazienti refrattari sia a fludarabina che ad alemtuzumab.

Inoltre è stato trattato con Arzerra un gruppo di pazienti (n=16) che erano intolleranti/non eleggibili al trattamento con fludarabina e/o intolleranti al trattamento con alemtuzumab. Il tasso di risposta complessivo (*overall response rate)* in questo gruppo è stato del 63 % (95,3 % IC: 35, 85).

Uno studio in aperto, a due bracci, randomizzato (OMB114242) è stato condotto in pazienti con LLC *bulky* refrattari a fludarabina che hanno fallito almeno 2 precedenti terapie (N=122) confrontando la monoterapia con Arzerra (n=79) alla terapia scelta dai medici (n=43). Non c'è stata differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario di PFS valutato da un IRC (5,4 vs. 3,6 mesi; HR=0,79; p=0,27). Il PFS nel braccio di Arzerra in monoterapia è stato comparabile ai risultati visti con Arzerra in monoterapia nello studio Hx-CD20-406.

Medicinale non più autorizzato

Uno studio di *dose-ranging* (Hx-CD20-402) è stato condotto in 33 pazienti con LLC ricaduta o refrattaria. L'età mediana dei pazienti era di 61 anni (range: da 27 a 82 anni), in maggioranza erano maschi (58 %), e tutti erano bianchi. Il trattamento con Arzerra (somministrato come 4 infusioni una volta a settimana), ha portato ad una percentuale di risposte obiettive del 50 % nel gruppo a dosi più alte (1ª dose: 500 mg; 2ª, 3ª e 4ª dose: 2.000 mg) e comprendeva 12 remissioni parziali e una remissione nodale parziale. Nel gruppo a dose più alta, il tempo alla progressione (*time to progression)* mediano è stato di 15,6 settimane (95 % IC: 15-22,6) nella popolazione in esame complessiva, e di 23 settimane (IC: 20-31) nei pazienti rispondenti. La durata della risposta è stata di 16 settimane (IC: 13 – 19) e il tempo alla successiva terapia per la LLC è stato di 52,4 settimane (IC: 36,9 – non-stimabile).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Arzerra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la leucemia linfatica cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nel complesso, la farmacocinetica di ofatumumab è stata coerente tra le indicazioni, sia quando somministrato in monoterapia che in combinazione con fludarabina e ciclofosfamide o clorambucile. Ofatumumab ha presentato una farmacocinetica non lineare in relazione alla riduzione della sua clearance nel tempo.

Assorbimento

Arzerra è somministrato per infusione endovenosa; pertanto, l'assorbimento non è applicabile.

Distribuzione

Ofatumumab ha un piccolo volume di distribuzione, con valori medi di Vss compresi tra 1,7 a 8,1 l nell'ambito di studi, livelli di dose e numero di infusioni.

Biotrasformazione

Ofatumumab è una proteina, per cui la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi da parte di enzimi proteolitici ubiquitari. Non sono stati condotti studi classici di biotrasformazione.

Eliminazione

Ofatumumab viene eliminato in due modi: una via indipendente dal *target* come altre molecole IgG e una via mediata dal *target* che è correlata al legame con le cellule B. Vi è una rapida e costante riduzione delle cellule B $CD20^+$ dopo la prima infusione di ofatumumab, lasciando un numero ridotto di cellule $CD20^+$ disponibile per il legame dell'anticorpo nelle infusioni successive. Come risultato, i valori di clearance di ofatumumab erano più bassi e i valori di $t_{½}$ erano significativamente più ampi dopo le infusioni successive piuttosto che dopo l'infusione iniziale; durante le infusioni ripetute settimanalmente, i valori di AUC e C_{max} di ofatumumab aumentavano più dell'accumulo atteso in base ai dati della prima infusione.

I principali parametri farmacocinetici di ofatumumab come singolo agente o in combinazione sono riassunti nella Tabella 5.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Parametri farmacocinetici di ofatumumab (media geometrica)

Popolazione (trattamento)	Regime di dosaggio	Ciclo[1]	C_{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	$t_{½}$ (giorni)
LLC refrattaria (ofatumumab)	1ma infusione (300 mg) 2000 mg: 8 infusioni settimanali seguite da 4 infusioni mensili	Ciclo 1	61,4			
		12ma dose	827	166.000	12,1	11,5
Pazienti non trattati in precedenza (ofatumumab + clorambucile)	1ma infusione (300 mg) infusioni mensili da 1.000 mg	Ciclo 1	51,8	2.620		
		Ciclo 4	285	65.100	15,4	18,5
LLC in recidiva (ofatumumab + FC)	1ma infusione (300 mg) 1.000 mg al giorno 8 del ciclo 1 seguita da infusioni mensili da 1.000 mg	Ciclo 1	61,4	3.560		
		Ciclo 4	313	89.100	11,2	19,9

([1]) Ciclo per cui i parametri farmacocinetici sono mostrati in questa tabella.
C_{max}: concentrazione massima di ofatumumab al termine dell'infusione, AUC: esposizione a ofatumumab nel corso di un periodo di somministrazione, CL: clearance di ofatumumab dopo dosi multiple, $T_{½}$: emivita terminale
Numeri arrotondati a tre cifre significative

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)
Non è stato rilevato che l'età sia un fattore significativo per la farmacocinetica di ofatumumab dall'analisi trasversale dei pazienti compresi tra 21 e 86 anni negli studi di farmacocinetica di popolazione.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici.

Genere
Il genere ha avuto un effetto modesto (12 %) sul volume centrale di distribuzione di ofatumumab in una analisi trasversale degli studi di popolazione, con valori di C_{max} e AUC più elevati nelle pazienti di sesso femminile (48 % dei pazienti in questa analisi erano maschi e 52 % erano femmine); questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti, e non è raccomandato un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale
Non si è rilevato che la clearance della creatinina calcolata al basale sia un fattore significativo sulla farmacocinetica di ofatumumab, in una analisi trasversale degli studi di popolazione nei pazienti con valori calcolati della clearance della creatinina compresi tra 26 e 287 ml/min. Non si raccomanda un aggiustamento della dose nell'insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 30 ml/min). Vi sono dati limitati di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Medicinale non più autorizzato

Insufficienza epatica
Non sono stati condotti studi formali per esaminare l'effetto della insufficienza epatica. Le molecole IgG1, come ofatumumab, sono catabolizzate dagli enzimi proteolitici ubiquitari, che non sono limitati al tessuto epatico; pertanto, è improbabile che modifiche della funzione epatica abbiano qualsiasi effetto sulla eliminazione di ofatumumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo.

La somministrazione endovenosa e subcutanea a scimmie ha dato luogo ad una attesa riduzione della conta delle cellule B periferiche e nel tessuto linfoide, con nessun rilievo tossicologico associato. Come previsto, è stata notata una riduzione della risposta immunitaria umorale delle IgG alla *keyhole limpet haemocyanin*, ma non vi sono stati effetti sulle risposte di ipersensibilità di tipo ritardato. In alcuni animali si è verificato un aumento della distruzione dei globuli rossi, presumibilmente come risultato degli anticorpi di scimmia anti-farmaco che rivestono i globuli rossi. Un corrispondente aumento della conta dei reticolociti osservato in queste scimmie è stato indicativo di una risposta rigenerativa nel midollo osseo.

La somministrazione endovenosa di ofatumumab a scimmie *cynomolgus* gravide alla dose di 100 mg/kg una volta a settimana dal giorno 20 al 50 di gestazione non induce tossicità materna o fetale o teratogenesi. Alla fine dell'organogenesi (giorno 48 della gestazione), l'esposizione di ofatumumab (AUC_{inf}) corrispondeva ad un valore da 0,46 a 3,6 volte l'esposizione umana dopo l'ottava infusione della dose massima raccomandata nell'uomo (MHRD) di 2000 mg. Al giorno 100 di gestazione, una riduzione delle cellule B correlata all'attività farmacologica di ofatumumab è stata osservata nel sangue del cordone fetale e nei tessuti splenici fetali. Il peso della milza è diminuito di circa il 15% nel gruppo sottoposto a basse dosi e di circa il 30% nel gruppo al sottoposto a dosaggio elevato, rispetto ai valori di controllo. Non sono stati condotti studi sullo sviluppo pre- e post-natale. Non è stato pertanto dimostrato un recupero post-natale.

Poichè ofatumumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi di genotossicità e cancerogenesi con ofatumumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina
Sodio acetato (E262)
Sodio cloruro
Polisorbato 80 (E433)
Disodio edetato (E386)
Acido cloridrico (E507) (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Medicinale non più autorizzato

6.3 Periodo di validità

Flaconcino
3 anni.

Soluzione infusionale diluita
La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore alle condizioni ambientali (meno di 25 °C).

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione dopo prima apertura e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e sarebbero normalmente non più lunghi di 24 ore a 2-8 ºC, a meno che la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C–8 °C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro chiaro Tipo I con tappo di gomma bromobutilica e ghiera di alluminio, contenente 5 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Arzerra è disponibile in confezioni da 3 flaconcini.

Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro chiaro Tipo I con tappo di gomma bromobutilica e ghiera di alluminio, contenente 50 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Arzerra è disponibile in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Diluizione

Arzerra concentrato per soluzione per infusione non contiene conservanti; pertanto la diluizione deve essere effettuata in condizioni di asepsi. La soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata entro 24 ore dalla preparazione. Ogni rimanenza della soluzione non utilizzata dopo questo tempo deve essere eliminata.

Prima di diluire Arzerra
Prima della diluizione verificare il concentrato di Arzerra per la presenza di particolato o per lo scolorimento. Ofatumumab deve essere una soluzione da incolore a giallo pallido. Non utilizzare il concentrato di Arzerra se vi è alterazione del colore.

Non agitare il flaconcino di ofatumumab per questa verifica.

Medicinale non più autorizzato

Come diluire la soluzione per infusione
Il concentrato di Arzerra deve essere diluito in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) prima della somministrazione, utilizzando una tecnica asettica.

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Dose da 300 mg - Utilizzare 3 flaconcini (15 ml in totale, 5 ml per flaconcino):
- Prelevare ed eliminare 15 ml da una sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %);
- Prelevare 5 ml di ofatumumab da ciascuno dei 3 flaconcini ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml;
- Non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.

Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione
Dose da 1.000 mg - Utilizzare 1 flaconcino (50 ml in totale, 50 ml per flaconcino):
- Prelevare ed eliminare 50 ml da una sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %);
- Prelevare 50 ml di ofatumumab dal flaconcino ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml;
- Non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.

Dose da 2.000 mg - Utilizzare 2 flaconcini (100 ml in totale, 50 ml per flaconcino):
- Prelevare ed eliminare 100 ml da una sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %);
- Prelevare 50 ml di ofatumumab da ciascuno dei 2 flaconcini ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml;
- Non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.

Come somministrare la soluzione diluita
Arzerra non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso. Somministrare utilizzando una pompa per infusione endovenosa.

L'infusione deve essere completata entro 24 ore dopo la preparazione. Eliminare qualsiasi soluzione non usata dopo questo tempo.

Arzerra non deve essere mescolato o somministrato come infusione con altri medicinali o soluzioni endovenose. Per evitarlo, pulire la linea di infusione prima e dopo la somministrazione di ofatumumab con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Medicinale non più autorizzato

LLC non trattata in precedenza e LLC in recidiva

Per la prima infusione, somministrare nel corso di 4,5 ore (vedere paragrafo 4.2*)*, attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula:

Se la prima infusione è stata completata senza una reazione avversa grave, le rimanenti infusioni di 1.000 mg devono essere somministrate nel corso di 4 ore (vedere paragrafo 4.2), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula. Se si osservano reazioni avverse correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta e riavviata quando le condizioni del paziente sono stabili (vedere il paragrafo 4.2 per ulteriori informazioni).

Schedula infusione

Tempo dopo l'inizio dell'infusione (minuti)	Infusione 1	Infusioni successive*
	Velocità di infusione (ml/ora)	Velocità di infusione (ml/ora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400
*Se l'infusione precedente è stata completata senza ADR correlate all'infusione. Se si osservano eventuali ADR correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta e riavviata quando la condizione del paziente è stabile. (vedere paragrafo 4.2 del RCP).		

LLC refrattaria
Per la prima e la seconda infusione, somministrare nel corso di 6,5 ore (vedere paragrafo 4.2), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula:

Se la seconda infusione è stata completata senza una reazione avversa grave, le rimanenti infusioni (3-12) devono essere somministrate nel corso di 4 ore (vedere paragrafo 4.2), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula. Se si osservano reazioni avverse correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta e riavviata quando le condizioni del paziente sono stabili (vedere il paragrafo 4.2 per ulteriori informazioni).

Schedula infusione

Tempo dopo l'inizio dell'infusione (minuti)	Infusioni 1 e 2	Infusioni 3* a 12
	Velocità dell'infusione (ml/ora)	Velocità dell'infusione (ml/ora)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Se la seconda infusione è stata completata senza ADR correlate all'infusione. Se si osservano eventuali ADR correlate all'infusione, l'infusione dovrebbe essere interrotta e riavviata quando la condizione del paziente è stabile (vedere paragrafo 4.2).		

Se si osserva qualsiasi reazione avversa, le velocità di infusione devono essere ridotte (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale non più autorizzato

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione.

EU/1/10/625/001

Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione.

EU/1/10/625/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Aprile 2010
Data dell'ultimo rinnovo: 17 Febbraio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): http://www.ema.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Regno Unito

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Medicinale non più autorizzato

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione
ofatumumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml contiene 20 mg di ofatumumab.
Ogni flaconcino contiene 100 mg di ofatumumab in 5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: arginina, sodio acetato (E262), sodio cloruro, polisorbato 80 (E433), disodio edetato (E386), acido cloridrico (E507), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

100 mg/5 ml

3 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/625/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Arzerra 100 mg concentrato sterile
ofatumumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg/5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione
ofatumumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml contiene 20 mg di ofatumumab.
Ogni flaconcino contiene 1.000 mg di ofatumumab in 50 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: arginina, sodio acetato (E262), sodio cloruro, polisorbato 80 (E433), disodio edetato (E386), acido cloridrico (E507), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1.000 mg/50 ml

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/625/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Arzerra 1.000 mg concentrato sterile
ofatumumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1.000 mg/50 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Arzerra 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione
ofatumumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Arzerra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Arzerra
3. Come deve essere somministrato Arzerra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Arzerra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Arzerra e a che cosa serve

Arzerra contiene ofatumumab, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Arzerra è usato per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC). La LLC è un tumore del sangue che interessa un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti. I linfociti si moltiplicano troppo rapidamente e vivono troppo a lungo, così ve ne sono troppi che circolano nel sangue. La malattia può anche interessare altri organi del corpo. L'anticorpo contenuto in Arzerra riconosce una sostanza sulla superficie dei linfociti e causa la morte dei linfociti.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Arzerra

Non le deve essere somministrato Arzerra:
- se è allergico (ipersensibile) ad ofatumumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Verifichi con il medico se pensa che questo la riguardi.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Arzerra:
- se ha avuto **problemi al cuore**,
- se ha **malattie polmonari.**

Verifichi con il medico se pensa che uno di questi casi la riguardi. Potrebbe avere bisogno di ulteriori controlli mentre è in trattamento con Arzerra.

Il medico può chiedere l'esame della quantità di elettroliti, quali il magnesio e il potassio nel sangue, prima e durante il trattamento con Arzerra. Il medico potrebbe curarla se riscontra uno squilibrio degli elettroliti.

Vaccinazioni e Arzerra
Se sta per ricevere qualsiasi vaccino informi il medico, o la persona che le sta somministrando il vaccino, che lei è in trattamento con Arzerra. La sua risposta al vaccino può essere più debole e lei potrebbe non essere completamente protetto.

Medicinale non più autorizzato

Epatite B
Prima di iniziare il trattamento con Arzerra deve eseguire gli esami per l'epatite B (una malattia del fegato). Se ha avuto l'epatite B, Arzerra potrebbe causarne la riattivazione. Il medico può trattarla con appropriati medicinali anti-virali che aiutino a prevenire questo.

Se ha o ha avuto l'epatite B, informi il medico prima che le sia somministrato Arzerra.

Reazioni correlate all'infusione
Medicinali di questo tipo (anticorpi monoclonali) possono causare reazioni correlate all'infusione quando vengono iniettati nel corpo. Le saranno somministrati medicinali quali antistaminici, steroidi o antidolorifici per aiutare a ridurre qualsiasi reazione. Vedere anche il paragrafo 4, 'Possibili effetti indesiderati'.

Se lei pensa di aver avuto una reazione simile in precedenza, informi il medico prima che le sia somministrato Arzerra.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)
Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), una malattia del cervello grave e pericolosa per la vita, è stata riportata con medicinali come Arzerra. **Informi il medico immediatamente** se lei ha perdita di memoria, difficoltà di pensiero, difficoltà nel camminare o perdita della visione. Se lei presenta questi sintomi prima del trattamento con Arzerra, **informi il medico immediatamente** relativamente a qualsiasi cambiamento di questi sintomi.

Occlusione intestinale
Contattare immediatamente il medico se si verificano costipazione, addome gonfio o dolore addominale. Questi potrebbero essere sintomi di un blocco intestinale, soprattutto durante le prime fasi del trattamento.

Bambini e adolescenti
Non è noto se Arzerra agisca nei bambini o negli adolescenti. Pertanto non è raccomandato l'uso di Arzerra nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinale e Arzerra
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Ciò include preparati erboristici e altri medicinali senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità
L'uso di Arzerra non è in genere raccomandato durante la gravidanza.

- Informi il medico se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, o se sta pianificando una gravidanza. Il medico valuterà il beneficio per lei di assumere Arzerra durante la gravidanza rispetto al rischio per il bambino.
- Utilizzi un metodo di contraccezione affidabile per prevenire una gravidanza, mentre sta prendendo Arzerra e per almeno 12 mesi dopo l'ultima dose di Arzerra. Chieda al medico un consiglio se sta pianificando una gravidanza dopo questo periodo.
- Se lei inizia una gravidanza durante il trattamento con Arzerra, informi il medico.

Non è noto se i componenti di Arzerra passino nel latte materno. L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con Arzerra e per 12 mesi dopo l'ultima dose.

Medicinale non più autorizzato

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
E' improbabile che Arzerra influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Arzerra contiene sodio
Arzerra contiene 34,8 mg di sodio in ciascuna dose da 300 mg, 116 mg di sodio in ciascuna dose da 1.000 mg e 232 mg di sodio in ciascuna dose da 2.000 mg. Deve tenere conto di ciò se segue una dieta con contenuto controllato di sodio.

3. Come Arzerra deve essere somministrato

Se ha qualsiasi domanda sull'uso di Arzerra, chieda al medico o all'infermiere che le sta somministrando l'infusione.

La dose usuale
La dose usuale di Arzerra per la prima infusione è di 300 mg. Questa dose sarà aumentata, di solito a 1.000 mg o 2.000 mg, per le rimanenti infusioni.

Come è somministrato
Arzerra è somministrato in una vena (per via endovenosa) come infusione (fleboclisi) nel corso di diverse ore.

Se non è stato trattato in precedenza per LLC, le sarà somministrato un massimo di 13 infusioni. Le sarà somministrata l'infusione iniziale seguita da una seconda infusione 7 giorni più tardi. Le rimanenti infusioni le saranno somministrate una volta al mese fino a 11 mesi.

Se è stato trattato in precedenza per LLC, ma la malattia le è ritornata le sarà somministrato un massimo di 7 infusioni. Le sarà somministrata l'infusione iniziale seguita da una seconda infusione 7 giorni più tardi. Le rimanenti infusioni le saranno poi somministrate una volta al mese fino ad un massimo di 6 mesi.

Se è stato trattato in precedenza per LLC, le sarà usualmente somministrato un ciclo di 12 infusioni. Le sarà somministrata una infusione una volta a settimana per otto settimane. Queste sono seguite da una pausa di 4-5 settimane. Le rimanenti infusioni le saranno somministrate una volta al mese per quattro mesi.

Medicinali somministrati prima di ogni infusione
Prima di ogni infusione di Arzerra, le saranno somministrati **pre-trattamenti** – medicinali che aiutano a ridurre qualsiasi reazione correlata all'infusione. Questi possono includere antistaminici, steroidi o antidolorifici. Lei dovrà essere attentamente controllato e se avrà una qualsiasi reazione, questa sarà trattata.

Medicinale non più autorizzato

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni correlate all'infusione
Medicinali di questo tipo (anticorpi monoclonali) possono causare reazioni correlate all'infusione, che occasionalmente sono gravi, e possono causare morte. Sono più probabili durante il primo trattamento.

Sintomi molto comuni di una reazione correlata all'infusione (possono riguardare più di 1 persona su 10):
- sensazione di malessere (nausea)
- temperatura elevata
- eruzione cutanea
- difficoltà respiratoria, tosse
- diarrea
- mancanza di energia

Sintomi comuni di una reazione correlata all'infusione (possono riguardare fino a 1 persona su 10):
- reazioni allergiche, a volte gravi dove i sintomi includono eruzione cutanea e prurito (orticaria) gonfiore del viso o della bocca (angioedema) che causa difficoltà nel respirare e collasso
- difficoltà nel respirare, respiro corto, costrizione al torace, tosse
- pressione del sangue bassa (può causare una sensazione di testa vuota quando ci si alza in piedi)
- arrossamento
- sudorazione eccessiva
- scuotimenti o tremori
- battito cardiaco accelerato
- mal di testa
- dolore alla schiena
- pressione del sangue alta
- dolore o irritazione alla gola
- ostruzione nasale.

Sintomi non comuni di una reazione correlata all'infusione (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
- reazione anafilattica, compreso lo shock anafilattico, in cui i sintomi includono mancanza di respiro o difficoltà a respirare, affanno o tosse, stordimento, capogiri, cambiamenti nei livelli di coscienza, pressione bassa, con o senza lieve prurito generalizzato, arrossamento della pelle, gonfiore del viso e/o della gola, colorazione blu delle labbra, della lingua o della pelle
- liquido nei polmoni (edema polmonare) che provoca affanno
- battito cardiaco lento
- colorazione blu delle labbra o delle estremità (possibili sintomi di ipossia)

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se ha uno di questi sintomi.

Altri possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni
Questi possono riguardare più di 1 persona su 10:
- infezioni frequenti, febbre, brividi, mal di gola o ulcere alla bocca a causa di infezioni
- febbre, tosse, difficoltà a respirare, respiro sibilante, possibili sintomi di infezioni dei polmoni o delle vie aeree (tratto respiratorio) inclusa la polmonite
- mal di gola, sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte, infezioni all'orecchio, al naso o alla gola

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati molto comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue:
- bassi livelli dei globuli bianchi (neutropenia)
- bassi livelli dei globuli rossi (anemia)

Effetti indesiderati comuni
Questi possono riguardare fino a 1 persona su 10:
- febbre o, in alternativa, una temperatura corporea molto bassa, dolore al petto, mancanza di respiro o respiro veloce, tremore, brividi, confusione, capogiri, diminuzione della minzione e polso accelerato (possibili sintomi di infezione del sangue)
- difficoltà e dolore nell'urinare, eccessivo sensazione di necessità di urinare, infezioni del tratto urinario
- vescicole, freddo herpes labiale (possibili sintomi di una infezione da virus herpetico che può potenzialmente essere grave)

Effetti indesiderati comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue:
- bassi livelli di piastrine nel sangue (cellule che aiutano la coagulazione del sangue)

Effetti indesiderati non comuni
Questi possono riguardare fino a 1 persona su 100:
- ostruzione dell'intestino, che può essere avvertita come dolore allo stomaco.
  - Se ha un dolore persistente allo stomaco, **si rivolga al medico il prima possibile.**
- pelle e occhi di colore giallo, nausea, perdita di appetito, urina scura (possibili sintomi di un'infezione o di una riattivazione del virus dell'epatite B)
- perdita di memoria, difficoltà nel ragionare, e difficoltà nel camminare o perdita della vista (possibili sintomi della leucoencefalopatia multifocale progressiva)
- aumento dei livelli di potassio, fosfati ed acido urico nel sangue, che può causare problemi ai reni (sindrome da lisi tumorale)
  I sintomi di questa condizione includono:
  - produzione di urine inferiore al normale
  - spasmi muscolari.

Se nota questi sintomi, **contatti il medico il prima possibile**.

Effetti indesiderati non comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue:
- problemi della coagulazione del sangue
- il midollo osseo non riesce a produrre abbastanza globuli rossi o bianchi

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arzerra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C–8 °C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare la soluzione per infusione diluita tra 2 °C e 8 °C ed usarla entro 24 ore. Qualsiasi soluzione per infusione non utilizzata deve essere eliminata 24 ore dopo la preparazione.

Medicinale non più autorizzato

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arzerra
- Il principio attivo è ofatumumab. Un ml di concentrato contiene 20 mg di ofatumumab.
- Gli altri ingredienti sono arginina, sodio acetato (E262), sodio cloruro, polisorbato 80 (E433), disodio edetato (E386), acido cloridrico (E507) (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili (vedere "Arzerra contiene sodio" nel paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Arzerra e contenuto della confezione
Arzerra è un concentrato per soluzione per infusione da incolore a giallo pallido.

Arzerra 100 mg è disponibile in una confezione contenente 3 flaconcini. Ogni flaconcino di vetro è chiuso con tappo di gomma e ghiera di alluminio, e contiene 5 ml di concentrato (100 mg di ofatumumab).

Arzerra 1.000 mg è disponibile in una confezione contenente 1 flaconcino. Ogni flaconcino di vetro è chiuso con tappo di gomma e ghiera di alluminio, e contiene 50 ml di concentrato (1.000 mg di ofatumumab).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Bulgaria EOOD
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : http://www.ema.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

1) Prima di diluire Arzerra

Prima della diluizione verificare il concentrato di Arzerra per la presenza di particolato o per l'alterazione del colore. Ofatumumab deve essere una soluzione da incolore a giallo pallido. Non utilizzare il concentrato di Arzerra se vi è alterazione del colore.

Non agitare il flaconcino di ofatumumab per questa verifica.

2) Come diluire la soluzione per infusione

Il concentrato di Arzerra deve essere diluito in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) prima della somministrazione, utilizzando una tecnica asettica.

Dose da 300 mg - Utilizzare tre flaconcini da 100 mg/5 ml (15 ml in totale, 5 ml per flaconcino):

- Prelevare ed eliminare 15 ml da una sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%);
- Prelevare 5 ml di ofatumumab da ciascuno dei tre flaconcini da 100 mg ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml;
- Non agitare; mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.

Dose da 1.000 mg - Utilizzare un flaconcino da 1.000 mg/50 ml (50 ml in totale, 50 ml per flaconcino):

- Prelevare ed eliminare 50 ml da una sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- Prelevare 50 ml di ofatumumab dal flaconcino da 1.000 mg e iniettarli nella sacca da 1.000 ml
- Non agitare; mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.

Dose da 2.000 mg - Utilizzare due flaconcini da 1.000 mg/50 ml (100 ml in totale, 50 ml per flaconcino):

- Prelevare ed eliminare 100 ml da una sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%);
- Prelevare 50 ml di ofatumumab da ciascuno dei due flaconcini da 1.000 mg ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml;
- Non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.

3) Come somministrare la soluzione diluita

Arzerra non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso. Somministrare utilizzando una pompa per infusione endovenosa.
L'infusione deve essere completata entro 24 ore dopo la preparazione. Eliminare qualsiasi soluzione non usata dopo questo tempo.

Arzerra non deve essere mescolato o somministrato come infusione con altri medicinali o soluzioni endovenose. Per evitarlo, pulire la linea di infusione prima e dopo la somministrazione di ofatumumab con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

<u>LCC non trattata in precedenza e LLC in recidiva:</u>
Per la prima infusione, somministrare nel corso di 4,5 ore (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula:

Medicinale non più autorizzato

Se la prima infusione è stata completata senza una reazione avversa grave, le rimanenti infusioni di 1.000 mg devono essere somministrate nel corso di 4 ore (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula. Se si osservano reazioni avverse correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta e riavviata quando le condizioni del paziente sono stabili (vedere il paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP).

Schedula infusione

Tempo dopo l'inizio dell'infusione (minuti)	Infusione 1	Infusioni successive*
	Velocità di infusione (ml/ora)	Velocità di infusione (ml/ora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400
*Se l'infusione precedente è stata completata senza ADR correlate all'infusione. Se si osservano eventuali ADR correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta e riavviata quando la condizione del paziente è stabile (vedere paragrafo 4.2 del RCP).		

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

LLC refrattaria:
Per la prima e la seconda infusione, somministrare nel corso di 6,5 ore (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula:

Se la seconda infusione è stata completata senza una reazione avversa grave, le rimanenti infusioni (3-12) devono essere somministrate nel corso di 4 ore (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP), attraverso una linea di infusione periferica o un catetere permanente, secondo la seguente schedula. Se si osservano reazioni avverse correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta e riavviata quando le condizioni del paziente sono stabili (vedere il paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP).

Schedula infusione

Tempo dopo l'inizio dell'infusione (minuti)	Infusioni 1 e 2	Infusioni 3* a 12
	Velocità dell'infusione (ml/ora)	Velocità dell'infusione (ml/ora)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Se la seconda infusione è stata completata senza ADR correlate all'infusione. Se si osservano eventuali ADR correlate all'infusione, l'infusione dovrebbe essere interrotta e riavviata quando la condizione del paziente è stabile (vedere paragrafo 4.2).		

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato