

CARATTERISTICHE FARMACI CITOTOSSICI INIETTABILE GRUPPO ATC L01

(ad eccezione dei preparati in siringa pronti per la somministrazione)

Lotto	Sub lotto	Descrizione principio attivo	Forma	Dosaggio
1529	a	Ofatumumab	concentrato per soluzione per infusione	20 mg/ml 5 ml

NOME FARMACO Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione.

DILUENTE DA UTILIZZARE PER LA RICOSTITUZIONE (PER LA FORMULAZIONE IN POLVERE)	non applicabile
CONCENTRAZIONE DELLA SOLUZIONE DOPO RICOSTITUZIONE (PER LA FORMULAZIONE IN POLVERE)	non applicabile
STABILITÀ DELLA SOLUZIONE RICOSTITUITA E TEMPERATURA DI CONSERVAZIONE	Conservare la soluzione per infusione diluita tra 2 °C e 8 °C ed usarla entro 24 ore. <i>Per ulteriori dettagli, fare riferimento alla scheda tecnica allegata.</i>
SOLUZIONE DA UTILIZZARE PER LA DILUIZIONE (OVE NECESSARIO)	Diluire in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). <i>Per ulteriori dettagli, fare riferimento alla scheda tecnica allegata.</i>
LIMITI DI CONCENTRAZIONE NEI SOLVENTI COMPATIBILI O VOLUME DI SOLVENTE DA UTILIZZARE PER LA DILUIZIONE	<p>Come diluire la soluzione per infusione:</p> <p>Dose da 300 mg - Utilizzare 3 flaconcini da 100 mg/5 ml (15 ml in totale, 5 ml per flaconcino):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 da 100 mg ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml; • non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. <p>Dose da 1.000 mg – Utilizzare 1 flaconcino da 1.000 mg/50 ml (50 ml in totale, 50 ml per flaconcino):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<ul style="list-style-type: none"> • non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. <p>Dose da 2.000 mg - Utilizzare 2 flaconcini da 1.000 mg/50 ml (100 ml in totale, 50 ml per flaconcino):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 da 1.000 mg ed iniettarli nella sacca da 1.000 ml; • non agitare, mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. <p><i>Per ulteriori dettagli, fare riferimento alla scheda tecnica allegata.</i></p>
STABILITÀ DELLA SOLUZIONE PRONTA PER LA SOMMINISTRAZIONE E TEMPERATURA DI CONSERVAZIONE SPECIFICANDO IL DILUENTE E IL CONTENITORE (VETRO/PP/PE/POF)	<p>Conservare la soluzione per infusione diluita tra 2 °C e 8 °C ed usarla entro 24 ore.</p> <ul style="list-style-type: none"> • sacca di soluzione iniettabile da 1.000 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %). <p><i>Per ulteriori dettagli, fare riferimento alla scheda tecnica allegata.</i></p>
INCOMPATIBILITÀ DELLA SOLUZIONE PRONTA PER LA SOMMINISTRAZIONE CON CONTENITORI	non applicabile
COMPATIBILITÀ DEL FARMACO CON MATERIALI COSTITUENTI I DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE E DI PREPARAZIONE	non applicabile
INCOMPATIBILITÀ DEL FARMACO CON MATERIALI COSTITUENTI I DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE E DI PREPARAZIONE	non applicabile

Il modulo deve essere compilato in tutte le sue parti; se non applicabile specificare "non applicabile".

: 3 MAR 2016

NOVARTIS FARMA S.p.A.
Procuratore Speciale
Gianbattista Osio

Cognome OSIO
 Nome GIANBATTISTA
 nato il 24/06/1971
 (atto n. 221 P. I S. A)
 a VAPRIO D'ADDA (MI)
 Cittadinanza Italiana
 Residenza SENAGO
 Via BELLUNO n. 9
 Stato civile -----
 Professione impiegato

CONNOTATI E CONTRASSEGNI SALIENTI

Statura 170
 Capelli neri
 Occhi castani
 Segni particolari nn



Firma del titolare [Signature]
SENAGO il 08/05/2013

Impronta del dito indice sinistro

IL SINDACO
 D'ORDINE DEL SINDACO
 (Silvana Rizzi)

Dir. Seg. 0,52
 Dir. Car. 10,32





1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arzerra 100 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 20 mg di ofatumumab.

Ogni flaconcino contiene 100 mg di ofatumumab in 5 ml.

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

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 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 refrattaria:

Arzerra è indicato nel trattamento della LLC nei pazienti 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 legate all'infusione, incluse la sindrome da rilascio di citochine, in particolare durante la prima infusione.

Pre-trattamento

I pazienti devono essere sempre pre-trattati da 30 minuti a 2 ore prima dell'infusione di Arzerra in base ai seguenti schemi posologici:

LLC non trattata in precedenza:

- paracetamolo per via orale (acetaminofene) 1.000 mg (o un equivalente), più
- un antistaminico per via orale o endovenosa (difenidramina 50 mg o cetirizina 10 mg o un equivalente), più
- un corticosteroide per via endovenosa (prednisolone 50 mg o un equivalente).

Dopo la prima e la seconda infusione, se il paziente non va incontro ad una grave reazione avversa al farmaco (ADR), il pre-trattamento con un corticosteroide per la successiva infusione può essere ridotto od omesso, a discrezione del medico.

LLC refrattaria:

- paracetamolo per via orale (acetaminofene) 1.000 mg (o un equivalente), più
- un antistaminico per via orale o endovenosa (difenidramina 50 mg o cetirizina 10 mg o un equivalente), più
- un corticosteroide per via endovenosa (prednisolone 100 mg o un equivalente).

Se la seconda infusione settimanale è completata senza una ADR grave, la dose di corticosteroide può essere ridotta nel numero di infusioni da 8 a 3 a discrezione del medico.

Prima della nona infusione (la prima infusione mensile), i pazienti devono ricevere l'intera dose degli agenti pretrattamento sopra descritta. Se la nona infusione è completata senza una ADR grave la dose di prednisolone può essere ridotta all'equivalente di 50 mg per le successive infusioni a discrezione del medico.

Posologia

LLC non trattata in precedenza

La dose e lo schema posologico raccomandati sono 300 mg al giorno 1 seguiti una settimana dopo da 1.000 mg il giorno 8 (ciclo 1), seguiti da 1000 mg il giorno 1 dei cicli successivi, per un minimo di 3 cicli, fino alla miglior risposta o ad un massimo di 12 cicli (ogni 28 giorni).

La migliore risposta è una risposta clinica che non ha provocato miglioramento con 3 ulteriori cicli di trattamento.

Prima infusione

La velocità iniziale della prima infusione di Arzerra deve essere di 12 ml/ora. Durante l'infusione, la velocità deve essere raddoppiata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 400 ml/ora (vedere paragrafo 6.6).

Infusioni successive

Se la prima infusione è stata completata senza gravi ADR correlate all'infusione, le restanti infusioni possono iniziare ad una velocità di 25 ml/ora e deve essere raddoppiata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 400 ml/ora (vedere paragrafo 6.6).

LLC refrattaria:

La dose raccomandata è di 300 mg per la prima infusione e 2.000 mg per tutte le infusioni successive. Lo schema infusionale è di 8 infusioni settimanali consecutive, seguite, 4-5 settimane più tardi, da 4 infusioni mensili consecutive (ovvero ogni 4 settimane).

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).

Infusioni successive

Se la seconda infusione è stata completata senza gravi ADR correlate all'infusione, le restanti 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).

Modificazione della dose e re-inizio della terapia per le ADR correlate all'infusione – nei pazienti con LLC non trattata in precedenza e LLC refrattaria.

Interrompere l'infusione per ADR correlate all'infusione di qualsiasi gravità. Il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico curante. Le seguenti modifiche della velocità di infusione possono essere usate come guida:

- 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, quando la condizione del paziente è stabile. 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 l'aumento della velocità ogni 30 minuti).
- In caso di una ADR grave, l'infusione deve essere interrotta e re-iniziata a 12 ml/ora, quando la condizione del paziente è stabile. 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 l'aumento della velocità ogni 30 minuti).

Popolazione pediatrica

L'uso di Arzerra non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e/o sull'efficacia.

Anziani

Non sono state osservate differenze sostanziali nella sicurezza e nell'efficacia 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).

Metodo 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni legate all'infusione

Ofatumumab per via endovenosa è stato associato a reazioni legate all'infusione. Queste reazioni possono portare alla sospensione temporanea o all'interruzione del trattamento. Il pre-trattamento attenua le reazioni legate all'infusione ma queste possono ancora presentarsi, soprattutto durante la prima infusione. Le reazioni legate 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 legate all'infusione, deve essere interrotta immediatamente l'infusione di Arzerra ed istituito il trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.2).

Le reazioni legate all'infusione si verificano più frequentemente al primo giorno di 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 ofatumumab.

Sindrome da lisi tumorale

Nei pazienti con LLC può verificarsi la sindrome da lisi tumorale (SLT) con l'utilizzo di ofatumumab. I fattori di rischio per la SLT includono un'elevata massa tumorale, alte concentrazioni di cellule circolanti ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), 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

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) e decesso 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 di Arzerra che segnala la comparsa di nuovi, o la modifica di pre-esistenti, segni o sintomi neurologici. Se si sospetta una diagnosi di LMP, Arzerra deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione il consulto con un neurologo.

Immunizzazione

Non sono state studiate la sicurezza e la capacità di generare una risposta primaria o anamnesticca ad una immunizzazione con vaccini attenuati o inattivati durante il trattamento con ofatumumab. 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 ofatumumab.

Epatite B

In pazienti trattati con medicinali, incluso Arzerra, classificati come anticorpi citolitici diretti contro il CD-20 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 *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 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 nel siero dei livelli di HBV DNA 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, da insufficienza epatica e da 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), devono essere consultati medici esperti nel trattamento dell'epatite B per quanto riguarda il monitoraggio e l'inizio della terapia antivirale 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 per evidenziare segni clinici e di laboratorio di epatite o di riattivazione di HBV, durante il trattamento e per 6-12 mesi dopo l'ultima infusione di Arzerra. La riattivazione del HBV è stata segnalata fino a 12 mesi dopo il completamento della terapia. L'interruzione della terapia antivirale 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.

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 ofatumumab 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 di 1.000 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. Ofatumumab non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica del clorambucile o del suo metabolita attivo, 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

Gravidanza

Non vi sono dati sull'utilizzo di ofatumumab nelle donne in gravidanza. Gli studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (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.

Le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace durante il trattamento con ofatumumab e nei 12 mesi successivi all'ultimo trattamento con ofatumumab.

Allattamento

Non è noto se ofatumumab 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 ofatumumab 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 nella LLC (precedentemente non trattata e recidiva o refrattaria) si basa su dati provenienti da 511 pazienti negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Questo include 250 pazienti trattati con ofatumumab da solo (nei pazienti con LLC recidiva o refrattaria) e 261 pazienti trattati in combinazione con un agente alchilante (nei pazienti con LLC non trattata in precedenza per i quali una terapia a base di fludarabina era inappropriata).

Il profilo degli eventi avversi di ofatumumab in pazienti con LLC *bulky* refrattaria a fludarabina che avevano fallito almeno due precedenti terapie è stato coerente con il profilo di sicurezza di Arzerra stabilito complessivamente da altri studi nella LLC, come descritto nella tabella sottostante.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate con ofatumumab in pazienti con CLL precedentemente non trattata e recidiva o refrattaria, sia da solo o in combinazione con un agente alchilante, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza. Molto comune ($\geq 1/10$); Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raro (da $\geq 1/10.000$ 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, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

<u>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</u>	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio inferiore, inclusa polmonite, Infezioni del tratto respiratorio superiore	Sepsi, inclusa sepsi neutropenica e shock settico, infezioni da herpes virus, infezioni del tratto urinario		Infezione e riattivazione di epatite B
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, anemia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitosi, coagulopatia, aplasia eritrocitaria, linfopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni anafilattoidi*, ipersensibilità*	Shock anafilattico*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Sindrome da lisi tumorale	
Patologie cardiache		Tachicardia*	Bradicardia*	
Patologie vascolari		Ipotensione*, ipertensione*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo*, ipossia*, dispnea*, disturbi al torace*, dolore faringolaringeo*, tosse*, congestione nasale*	Edema polmonare*	
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	Sindrome da rilascio delle citochine*, rigidità*, brividi*, iperidrosi*, affaticamento*		

* È probabile che tali eventi siano attribuibili a ofatumumab nell'ambito di una reazione infusionale 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 legate all'infusione

Le ADR più frequentemente osservate nei pazienti che ricevevano ofatumumab negli studi clinici sono state le reazioni correlate all'infusione che si sono verificate nel 68% (348/511) dei pazienti in qualsiasi momento del trattamento. La maggioranza delle reazioni legate all'infusione sono state di gravità di Grado 1 o Grado 2. L'otto per cento dei pazienti ha avuto reazioni legate all'infusione di Grado ≥ 3 in qualsiasi momento del trattamento. Il due per cento delle reazioni legate all'infusione ha portato all'interruzione del trattamento. Non vi sono state reazioni da infusioni fatali (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Dei 511 pazienti che ricevevano ofatumumab negli studi clinici, 300 pazienti (59 %) hanno presentato un'infezione. Erano incluse infezioni batteriche, virali o fungine. Centoquattro dei 511 pazienti (20 %) hanno presentato infezioni di Grado ≥ 3 . Ventotto dei 511 pazienti (5 %) hanno presentato un'infezione fatale.

Neutropenia

Dei 511 pazienti che hanno ricevuto ofatumumab negli studi clinici, 139 pazienti (27%) hanno presentato un evento avverso associato ad una riduzione della conta dei neutrofili; 118 (23%) dei 511 pazienti hanno presentato eventi avversi associati ad una riduzione della conta dei neutrofili di Grado ≥ 3 . Quarantadue (8%) hanno presentato un evento avverso associato ad una riduzione della conta dei neutrofili.

Nello studio principale nella LLC non trattata (OMB110911), neutropenia prolungata (definita come neutropenia di Grado 3 o 4 non risolta tra i giorni 24 e 42 dell'ultimo trattamento) è stata riportata in 41 pazienti (23 pazienti trattati con ofatumumab e clorambucile, 18 pazienti trattati con clorambucile da solo). Nove pazienti 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.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali, ATC code: 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 ematopatie maligne. Nei 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 che rispondevano.

Nei 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% rispettivamente per ofatumumab in combinazione con clorambucile e del 73% e 97% rispettivamente per clorambucile da solo. A 6 mesi dopo l'ultima dose, la mediana delle riduzioni della conta delle cellule B è stata >99% per ofatumumab in combinazione con clorambucile e del 94% per clorambucile da solo.

Immunogenicità

Esiste una potenziale immunogenicità con le proteine terapeutiche come ofatumumab. I campioni di siero di più di 440 pazienti del programma clinico nella LLC sono stati testati con anticorpi anti-ofatumumab (test di immunoassorbimento legato all'enzima o elettrochemioilluminescenza) durante e dopo il trattamento in periodi compresi tra 4 e 45 settimane. Non vi è stata formazione di anticorpi anti-ofatumumab nei pazienti con LLC dopo il trattamento con ofatumumab.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Arzerra è stata valutata in due studi clinici (OMB110911 e OMB115991) in pazienti con LCC non trattata in precedenza, considerati inappropriati per il trattamento a base di fludarabina, e in due studi clinici (Hx-CD20-406 e Hx-CD20-402) in pazienti con LLC ricaduta o refrattaria.

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 hanno ricevuto o 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/m² per via orale nei giorni 1-7 ogni 28 giorni) o clorambucile da solo (10 mg/m² per via orale nei giorni 1-7 ogni 28 giorni). I pazienti hanno ricevuto il trattamento 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 avuto una CIRS-G >10. La mediana della clearance della creatinina (CrCl), definite con l'utilizzo della formula Cockcroft-Gault formula, è stata di 70 ml/min e il 48% dei pazienti ha avuto una CrCl <70 ml/min. Sono stati arruolati nello studio pazienti con stato della performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) da 0 a 2 e il 91% aveva uno stato della performance ECOG di 0 o 1. Il 60% circa dei pazienti ha ricevuto 3-6 cicli di Arzerra e il 32% ha ricevuto 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, 71%, della mediana del PFS in confronto a clorambucile da solo (HR: 0,57; 95% IC: 0,45; 0,72) (vedere *Tabella 1*, *Figura 1*). Il beneficio sul 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, $\beta 2M > 3500 \mu g/l$, e espressione ZAP-70).

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 progression), 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.

Figura 1. Stime di Kaplan-Meier di PFS valutata da IRC

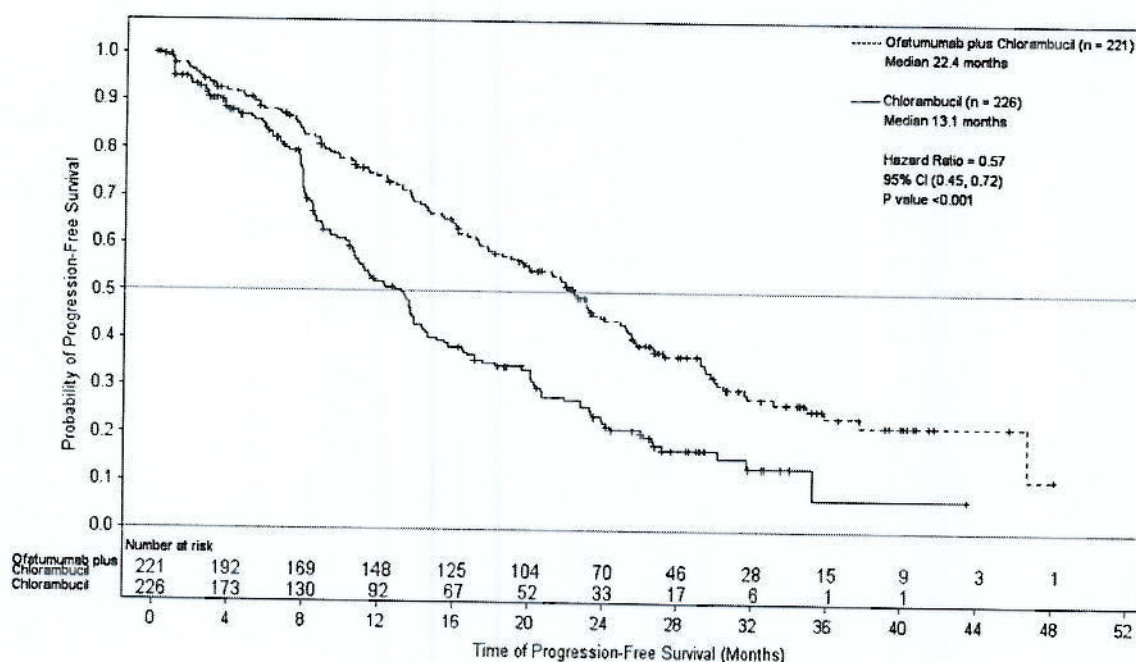


Tabella 2. Riassunto dei risultati secondari di Arzerra in combinazione con clorambucile in confronto a clorambucile in pazienti LLC non trattati in precedenza

Risultati secondary valutati da IRC-	Clorambucile (N=226)	Arzerra e clorambucile (N=221)
ORR (%)	69	82
95% IC	(62.1, 74.6)	(76.7, 87.1)
Valore di P	p<0.001	
CR (%)	1	12
CR con negatività negativity (% di CR)	0	37
Mediana della durata della risposta, all i pazienti, mesi	13.2	22.1
95% IC	(10.8, 16.4)	(19.1, 24.6)
Valore di P	p<0.001	

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 hanno ricevuto 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/m² per via endovenosa nei giorni 1 e 2 ogni 28 giorni. I pazienti hanno ricevuto il trattamento per un minimo di 3 cicli e i pazienti con malattia stabile o risposta dopo 3 cicli hanno continuato il trattamento per ulteriori 3 cicli per un massimo di 6 cicli. La mediana del numero di cicli completati nei pazienti è stata 6 (dose totale di Arzerra 6300 mg).

L'endpoint primario è stato l'ORR valutato dall'investigatore in base alle linee guida IWCLL 2008.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che Arzerra in combinazione con bendamustina è una terapia efficace nel fornire 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 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 a 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 con 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, o in monoterapia o in associazione con altri medicinali, hanno risposto al trattamento con ofatumumab con percentuali simili a quelli che non hanno avuto precedenti terapie 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 (<i>overall survival</i>) Mesi 95 % IC	13.9 9.9, 18.6
Sopravvivenza libera da progressione (<i>Progression-free survival</i>) 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 (<i>overall response</i>) 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, linfadenopatia, organomegalia o citopenia (vedere Tabella 4).

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 $\geq 50\%$	49/71 (69)
Normalizzazione ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Risoluzione completa dei sintomi sistemici ^b	21/47 (45)
Linfoadenopatia ^c	
miglioramento $\geq 50\%$	51/88 (58)
Risoluzione completa	17/88 (19)
Splenomegalia	
miglioramento $\geq 50\%$	27/47 (57)
Risoluzione completa	23/47 (49)
Epatomegalia	
miglioramento $\geq 50\%$	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 $< 100 \times 10^9/l$ al basale a $> 50\%$ di aumento o $> 100 \times 10^9/l$ post basale	19/50 (38)
Neutrofili da $< 1 \times 10^9/l$ al basale a $\geq 1,5 \times 10^9/l$	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 se con 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 risposta 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 sono stati trattati con Arzerra un gruppo di pazienti (n=16) che erano intolleranti/non elegibili 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 due 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.

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 ofatumumab (somministrato con 4 infusioni una volta a settimana), ha portato ad una percentuale di risposte obiettive del 50 % nel gruppo a dosi più alte (1^a dose: 500 mg; 2^a, 3^a e 4^a dose: 2.000 mg) e comprendeva 12 remissioni parziali e una remissione nodulare 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) di tutta la popolazione in esame, e di 23 settimane (IC: 20-31) nei responders. La durata della risposta è stata di 16 settimane (IC: 13,3 – 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

Assorbimento

Ofatumumab è somministrato per infusione endovenosa; pertanto, l'assorbimento non è applicabile. Le massime concentrazioni sieriche di ofatumumab si sono osservate generalmente alla fine dell'infusione o immediatamente dopo. Sono disponibili dati di farmacocinetica di 215 pazienti con LLC refrattaria. La media geometrica dei valori di C_{max} è stata di 61 µg/ml dopo la prima infusione (300 mg); dopo l'ottava infusione settimanale (settimana di infusione da 2.000 mg), la media geometrica dei valori di C_{max} è stata di 1391 µg/ml e la media geometrica dei valori di $AUC_{(0-\infty)}$ è stata di 463.418 µg.h/ml; dopo la dodicesima infusione (quarta infusione mensile; 2.000 mg), la media geometrica dei valori di C_{max} è stata di 827 µg/ml e la media geometrica dell' $AUC_{(0-\infty)}$ è stata di 203.536 µg.h/ml. Nei pazienti con LLC non trattata in precedenza che ricevevano ofatumumab e clorambucile, le medie geometriche dei valori di C_{max} dopo la prima infusione (300 mg), l'infusione da 1.000 mg al giorno 8, e l'infusione da 1.000 mg al quarto ciclo mensile sono state 52 µg/ml, 241 µg/ml, e 285 µg/ml, rispettivamente; la media geometrica del valore della $AUC_{(0-\tau)}$ al quarto ciclo è stata di 65.100 µg.h/ml.

Distribuzione

Ofatumumab ha un piccolo volume di distribuzione, con valori medi di V_{ss} 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 la quale 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 $t_{1/2}$ 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.

Nell'ambito degli studi nei pazienti con LLC ricaduta o refrattaria, la media geometrica dei valori di CL e $t_{1/2}$ sono stati di 64 ml/h (range 4,3-1.122 ml/h) e 1,3 giorni (range 0,2-6,0 giorni) dopo la prima infusione, 8,5 ml/h (range 1,3-41,5 ml/h) e 11,5 giorni (range 2,3-30,6 giorni) dopo la quarta infusione, 11,7 ml/h (range 3,9-54,2 ml/h) e 13,6 giorni (range 2,4-36,0 giorni) dopo l'ottava infusione, e 12,1 ml/h (range 3,0-23,3 ml/h) e 11,5 giorni (range 1,8-36,4 giorni) dopo la dodicesima infusione.

Nei pazienti con LLC non trattata in precedenza che hanno ricevuto ofatumumab e clorambucile, la media geometrica dei valori di CL e $t_{1/2}$ è stata di 15,4 ml/h (range 4,1-146 ml/h) e 18,5 giorni (range 2,7-82,6 giorni) dopo la quarta infusione.

Anziani (di età pari o maggiore ai 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.

Bambini e adolescenti

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 sulla popolazione degli studi, 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 della popolazione degli studi 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).

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 linfoideo, 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. Al giorno 100 di gestazione, riduzione delle cellule B correlata all'attività farmacologica di ofatumumab è stata osservata

nel sangue del cordone fetale e nei tessuti splenici fetali. 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.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino

3 anni.

Infusione 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 °C, 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 del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Arzerra è disponibile in confezioni da 3 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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.

- 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 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.

- 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 %).

LLC non trattata in precedenza:

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:

Infusione 1: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 – 150	200
151 – 180	300
180 +	400

Se la prima infusione è stata completata senza una reazione avversa grave, le rimanenti infusioni (2-13) 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

Infusioni da 2 a 13: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

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:

Infusioni 1 e 2: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

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:

Infusioni da 3 a 12: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

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

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

EU/1/10/625/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/04/2010
Data dell'ultimo rinnovo: 16/01/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2015

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 di usare 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. Che cos'è Arzerra e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Arzerra
3. Come usare Arzerra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Arzerra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che 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 di usare Arzerra

Non usi Arzerra:

- **se è allergico (*ipersensibile*) ad ofatumumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Arzerra (*elencati nel paragrafo 6 'Contenuto della confezione e altre informazioni'*)**
- ➔ **Verifichi con il medico** se pensa che questo la riguardi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Arzerra:

- se ha avuto **problemi al cuore**,
 - se ha **malattie polmonari**.
- ➔ **Verifichi con il medico** se pensa che uno di questi casi la riguarda. Potrebbe avere bisogno di ulteriori controlli mentre è in trattamento con Arzerra.
- ➔ **Il medico può chiedere l'esame della quantità di sali nel sangue**, quali il magnesio e il potassio (*elettroliti*), prima e durante il trattamento con Arzerra. Il medico può chiedere il trattamento di squilibri dei sali.

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.

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 causare la riattivazione dell'epatite B. 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 legate all'infusione

Medicinali di questo tipo (*anticorpi monoclonali*) possono causare reazioni legate all'infusione quando vengono iniettati nel corpo. Le saranno somministrati medicinali quali antistaminici, steroidi o antidolorifici per aiutare a ridurre qualsiasi reazione. Vedere anche *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 dei sintomi stessi.

Bambini ed 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.

Uso di Arzerra con altri medicinali

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. Non vi sono informazioni sulla sicurezza di Arzerra in donne in gravidanza.

- **Informi il medico se è in gravidanza** 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 12 mesi** dopo l'ultimo trattamento.
- **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 volta che è lei stata trattata con Arzerra.

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 usare Arzerra

Se ha qualsiasi domanda sull'uso di Arzerra, chieda al medico 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 un'infusione 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, 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 legata all'infusione. Questi possono includere antistaminici, steroidi o antidolorifici. Lei dovrà essere attentamente controllato e se avrà una qualsiasi reazione, questa sarà trattata.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Reazioni legate all'infusione

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

Sintomi molto comuni di una reazione legata all'infusione (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- sensazione di malessere (*nausea*)
- temperatura elevata
- eruzione cutanea

Sintomi comuni di una reazione legata all'infusione (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- reazioni allergiche, a volte gravi con gonfiore del viso o della bocca che causa difficoltà nel respirare (*reazioni anafilattoidi*)
- 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
- diarrea
- dolore alla schiena
- pressione del sangue alta
- eruzione cutanea in rilievo, con prurito (*orticaria*)
- dolore o irritazione alla gola
- mancanza di energia
- ostruzione nasale.

Sintomi non comuni di una reazione legata all'infusione (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- liquido nei polmoni (*edema polmonare*) che provoca affanno
- battito cardiaco lento.

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

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono riguardare **più di 1 persona su 10**:

- infezioni dei polmoni o delle vie aeree (*tratto respiratorio*) come la polmonite
- infezioni di orecchio, naso o gola

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**:

- una febbre dovuta ad una infezione e bassi livelli di globuli bianchi
- infezioni del sangue
- infezioni del tratto urinario
- vescicole dolorose (fuoco di S. Antonio o *Herpes zoster*)
- vescicole da *Herpes*.

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.**

- 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

Effetti indesiderati rari

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 1000**:

- Infezione o riattivazione del virus dell'epatite B

Se lei ha effetti indesiderati

- ➔ **Informi il medico o l'infermiere** se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o diventa fastidioso, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare direttamente gli effetti indesiderati (vedere i dettagli sotto riportati). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

5. Come conservare Arzerra

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

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

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 eccipienti 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.

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 privo di lattice e ghiera di alluminio, e contiene 5 ml di concentrato (100 mg di ofatumumab).

Arzerra 1000 mg è disponibile in una confezione contenente 1 flaconcino. Ogni flaconcino di vetro è chiuso con tappo di gomma privo di lattice 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, D-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 Pharma N.V.
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

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

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. Pharma
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

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

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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 approvato l'ultima volta il 07/2015

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o 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 3 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 3 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 1 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 2 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 2 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 %).

LCC non trattata in precedenza:

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:

Infusione 1: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 – 150	200
151 – 180	300
180 +	400

Se la prima infusione è stata completata senza una reazione avversa grave, le rimanenti infusioni (2-13) 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

Infusioni da 2 a 13: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

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:

Infusioni 1 e 2: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

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:

Infusioni da 3 a 12: schedula

Tempo (minuti)	ml/ora
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Se si osserva qualsiasi reazione avversa, le velocità di infusione devono essere ridotte, come riportato nel paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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