

UPUTSTVO ZA LEK

Arzerra[®], 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

ofatumumab

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Arzerra i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Arzerra
3. Kako se primenjuje lek Arzerra
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Arzerra
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Arzerra i čemu je namenjen

Lek Arzerra sadrži aktivnu supstancu ofatumumab, koja pripada grupi lekova koji se zovu monoklonska antitela.

Lek Arzerra se koristi za lečenje hronične limfocitne leukemije (HLL). HLL je zloćudno oboljenje krvi koji pogađa jednu vrstu belih krvnih ćelija koje se zovu *limfociti*. Limfociti se izuzetno brzo množe i predugo žive, tako da ih previše cirkuliše u krvi. Ova bolest takođe može zahvatiti i druge organe u Vašem telu. Antitelo u leku Arzerra prepoznaje supstance na površini limfocita i dovodi do njihove smrti.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Arzerra

Lek Arzerra ne smete primati:

- **ukoliko ste alergični** (preosetljivi) na ofatumumab ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka Arzerra (navedene u odeljku 6)

Proverite sa svojim lekarom ukoliko mislite da se ovo može odnositi na Vas.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Arzerra:

- ukoliko ste imali **srčane tegobe**
- ukoliko imate **oboljenje pluća**

→ **Proverite sa svojim lekarom** ukoliko mislite da se nešto od navedenog može odnositi na Vas. Može biti potrebno da obavite dodatne preglede u periodu u kome budete lečeni lekom Arzerra.

→ **Vaš lekar može uraditi analizu količine soli u Vašoj krvi**, kao što su magnezijum i kalijum (*elektroliti*) pre i tokom lečenja lekom Arzerra. Vaš lekar će prema potrebi lečiti poremećaj ravnoteže soli u Vašem organizmu.

Vakcinacija i lek Arzerra

Ukoliko treba da se vakcinišete, recite svom lekaru, ili osobi koja Vam daje vakcinu, da se lečite lekom Arzerra. Vaš odgovor na vakcinaciju može biti oslabljen i može se dogoditi da ne budete u potpunosti zaštićeni.

Hepatitis B

Trebalo bi da se testirate na hepatitis B (oboljenje jetre) pre početka lečenja lekom Arzerra. Ukoliko ste imali hepatitis B, lek Arzerra bi mogao da dovede do toga da se hepatitis B kod Vas ponovo aktivira. Vaš lekar Vas može lečiti odgovarajućim antivirusnim lekom kako bi se ovo sprečilo.

Ukoliko imate ili ste imali hepatitis B, **recite to svom lekaru pre nego što primite lek Arzerra.**

Reakcije na infuziju

Ova vrsta lekova (*monoklonska antitela*) mogu izazvati reakcije na infuziju kada se ubrizgavaju u telo. Biće Vam dati lekovi kao što su antihistaminici, steroidi, ili lekovi protiv bolova kako bi se ublažile bilo koje reakcije. Videti takođe *odeljak 4 „Moguća neželjena dejstva“*.

Ukoliko mislite da ste ranije imali sličnu reakciju, **recite to svom lekaru pre nego što primite lek Arzerra.**

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Zabeleženo je da se progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), ozbiljno i po život opasno oboljenje mozga, javlja pri primeni lekova kao što je Arzerra. **Recite odmah svom lekaru** ukoliko se kod

Vas javi gubitak pamćenja, teškoće u razmišljanju, teškoće pri hodanju, ili gubitak vida. Ukoliko ste ove simptome imali pre lečenja lekom Arzerra, **odmah recite svom lekaru** u slučaju bilo kakve promene u pojavi ovih simptoma.

Deca i adolescenti

Nije poznato da li lek Arzerra deluje kod dece i adolescenata. Stoga se lek Arzerra ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata.

Drugi lekovi i Arzerra

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. Ovo podrazumeva i biljne lekove i druge lekove koje možete nabaviti i bez lekarskog recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne preporučuje se primena leka Arzerra tokom trudnoće. Nema podataka o bezbednosti leka Arzerra kod trudnica.

- **Recite svom lekaru ukoliko ste trudni**, ili planirate trudnoću. Vaš lekar će proceniti odnos koristi za Vas i rizika za Vašu bebu u slučaju upotrebe leka Arzerra tokom trudnoće.
- **Koristite pouzdane metode kontracepcije** da biste izbegli trudnoću tokom lečenja lekom Arzerra, kao i tokom **12 meseci** nakon Vaše poslednje terapije ovim lekom.
- **Ukoliko zatrudnite tokom lečenja lekom Arzerra**, recite to svom lekaru.

Nije poznato da li lek Arzerra prelazi u majčino mleko. **Dojenje se ne preporučuje** tokom lečenja lekom Arzerra i tokom **12 meseci** nakon što ste bili poslednji put lečeni lekom Arzerra.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Malo je verovatno da će lek Arzerra uticati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Lek Arzerra sadrži natrijum

Lek Arzerra sadrži 34, 8 mg natrijuma u svakoj dozi od 300 mg, 116 mg natrijuma u svakoj dozi od 1000 mg i 232 mg natrijuma u svakoj dozi od 2000 mg. Ovo treba da uzmete u obzir ukoliko ste na ishrani sa kontrolisanim unosom natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Arzerra

Ukoliko imate bilo kakva pitanja u vezi primene leka Arzerra, obratite se lekaru koji će Vam dati infuziju.

Uobičajena doza

Uobičajena doza leka Arzerra za prvu infuziju je 300 mg. Ova doza će biti povećana, obično do 1000 mg ili 2000 mg, za preostale infuzije.

Kako se lek daje

Lek Arzerra se daje u venu (*intravenski*) putem infuzije (kap po kap) tokom nekoliko sati.

Ukoliko ste prethodno lečeni od HLL primićete najviše 13 infuzija. Nakon što primite prvu infuziju, drugu infuziju primićete 7 dana kasnije. Preostale infuzije ćete potom primiti jednom mesečno tokom najviše 11 meseci.

Ukoliko ste prethodno lečeni od HLL, ali se bolest vratila, primićete najviše 7 infuzija. Nakon što primite prvu infuziju, drugu infuziju primićete 7 dana kasnije. Preostale infuzije ćete potom primiti jednom mesečno tokom najviše 6 meseci.

Ukoliko ste prethodno bili lečeni od HLL uobičajeno je da primite terapiju od 12 infuzija. Primaćete po jednu infuziju nedeljno, tokom osam nedelja. Ovome će slediti period bez infuzija u trajanju

od četiri-pet nedelja. Preostale infuzije ćete potom dobiti jednom mesečno, tokom četiri meseca.

Lekovi koji se daju pre svake infuzije

Pre svake infuzije leka Arzerra, dobijaćete **premedikaciju** – lekove koji pomažu da se ublaže bilo koje reakcije prilikom primanja infuzija (reakcije na infuziju). Među ove lekove spadaju antihistaminici, steroidi i lekovi protiv bolova. Bićete pod pažljivim nadzorom i ukoliko budete imali neke reakcije one će biti lečene.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Reakcije na infuziju

Lekovi iz ove grupe (*monoklonska antitela*) mogu dovesti do reakcije na infuziju, koje su ponekad teške i mogu dovesti do smrti. Ove reakcije se češće javljaju tokom prve terapije.

Veoma česti simptomi reakcije na infuziju (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- mučnina
- visoka telesna temperatura
- osip na koži

Česti simptomi reakcije na infuziju (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- alergijske reakcije, ponekad teške, sa oticanjem lica ili usta, koje dovode do otežanog disanja (*anafilaktoidne reakcije*)
- teškoće sa disanjem, kratak dah, stezanje u grudima, kašalj
- nizak krvni pritisak (može dovesti do omaglice pri ustajanju)
- crvenilo lica
- izraženo prenojavanje
- drhtavica ili jeza
- ubrzan rad srca
- proliv
- bol u leđima
- visok krvni pritisak
- zrnast osip sa svrabom (*koprivnjača*)
- bol u grlu ili iritacija grla
- nedostatak energije
- zapušten nos.

Povremeni simptomi reakcije na infuziju (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- tečnost u plućima (*plućni edem*) koja dovodi do nedostatka daha
- usporen rad srca.

Odmah recite svom lekaru ili medicinskoj sestri ukoliko Vam se jave neki od ovih simptoma.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- infekcije pluća, ili disajnih puteva (*respiratorni trakt*), kao što je pneumonija
- infekcije uha, nosa ili grla.

Veoma česta neželjena dejstva koja se mogu pokazati u analizama krvi:

- smanjen broj belih krvnih zrnaca (*neutropenija*)
- smanjen broj crvenih krvnih zrnaca (*anemija*).

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- povišena telesna temperatura usled infekcije i smanjenog broja belih krvnih zrnaca
- infekcije krvi
- infekcije urinarnog trakta (mokraćnih puteva)
- *herpes zoster*
- groznica na usnama.

Česta neželjena dejstva koja se mogu se pokazati u analizama krvi:

- smanjen broj krvnih pločica u krvi (ćelije koje pomažu zgrušavanje krvi).

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- zastoj u radu creva, koji se može osetiti kao bol u stomaku.
→ Ukoliko imate stalan i uporan bol u stomaku, **obratite se svom lekaru što je pre moguće.**
- povećanje koncentracije kalijuma, fosfata i mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do problema sa bubrežima (*sindrom lize tumora*)

Simptomi ovog stanja uključuju:

- stvaranje manje količine mokraće nego što je normalno
- grčevi u mišićima.

→ Ukoliko primetite ove simptome, javite se svom lekaru što je pre moguće.

Povremena neželjena dejstva koja se mogu se pokazati u analizama krvi:

- problem sa zgrušavanjem krvi
- koštana srž nije u stanju da proizvede dovoljno crvenih ili belih krvnih zrnaca

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- Infekcija ili reaktivacija virusa hepatitisa B

Ukoliko Vam se ispolji neželjeno dejstvo

→ **Recite svom lekaru ili medicinskoj sestri** ukoliko bilo koje neželjeno dejstvo postane teško ili zabrinjavajuće ili ukoliko primetite bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Arzerra

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Arzerra posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju i bočici leka nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost tokom upotrebe dokazana je za period od 48 sati u sobnim uslovima (na temperaturi ispod 25°C).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek se mora upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C - 8 °C, osim ukoliko je rastvaranje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Arzerra

- Aktivna supstanca je ofatumumab. Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg ofatumumaba.
- Pomoćne supstance: arginin; natrijum-acetat, trihidrat (E262); natrijum-hlorid; polisorbit 80 (E433); dinatrijum-edetat (E386); hlorovodonična kiselina, razblažena (E507) za podešavanje pH; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Arzerra i sadržaj pakovanja

Lek Arzerra, koncentrat za rastvor za infuziju je bistar do opalescentan, bezbojan do bledožut rastvor.

Arzerra; koncentrat za rastvor za infuziju (20 mg/mL); bočica, staklena, 3x5mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I sa zatvaračem od bromobutil gume bez lateksa i aluminjumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem ("*flip off*"), koja sadrži 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 bočice i Uputstvo za lek.

Arzerra; koncentrat za rastvor za infuziju (20 mg/mL); bočica, staklena, 1x50 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I sa zatvaračem od bromobutil gume bez lateksa i aluminjumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem ("*flip off*"), koja sadrži 50 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač

GLAXO OPERATIONS UK LIMITED

Harmire Road, Barnard Castle, Velika Britanija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Arzerra, koncentrat za rastvor za infuziju (20 mg/mL), bočica, staklena, 3x5 mL: 515-01-03977-16-001 od 10.08.2017.

Arzerra, koncentrat za rastvor za infuziju (20 mg/mL), bočica, staklena, 1x50 mL: 515-01-03975-16-001 od 10.08.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacijePrethodno nelečena hronična limfocitna leukemija (HLL):

Lek Arzerra u kombinaciji sa hlorambucilom ili bendamustinom indikovano je u lečenju pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL), a koji prethodno nisu lečeni i koji nisu pogodni za primenu terapije koja se zasniva na primeni fludarabina.

Za dodatne informacije videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*.

Hronična limfocitna leukemija (HLL) u relapsu:

Lek Arzerra u kombinaciji sa fludarabinom i ciklofosamidom indikovano je u lečenju odraslih pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL) u relapsu.

Za dodatne informacije videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*.

Refraktorna hronična limfocitna leukemija (HLL):

Lek Arzerra je indikovano za lečenje HLL kod pacijenata koji su refraktorni na fludarabin i alemtuzumab.

Za dodatne informacije videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*.

Doziranje i način primene

Lek Arzerra treba da se primenjuje pod nadzorom lekara koji ima iskustva u primeni antitumorske terapije i u okruženju u kojem je odmah dostupna sva oprema za reanimaciju.

Praćenje

Pacijente treba pažljivo nadzirati tokom primene ofatumumaba, zbog mogućnosti pojave reakcija na infuziju, uključujući tu i sindrom oslobađanja citokina, posebno tokom prve infuzije.

Premedikacija

Pacijentima uvek treba dati premedikaciju 30 minuta do 2 sata pre primene infuzije leka Arzerra, prema sledećim doznim protokolima:

Prethodno nelečena HLL ili HLL u relapsu:

- oralni paracetamol (acetaminofen) u dozi od 1000 mg (ili ekvivalent leka), plus
- oralni ili intravenski antihistaminik (difenhidramin u dozi od 50 mg ili cetirizin u dozi od 10 mg, ili ekvivalent leka), plus
- intravenski kortikosteroid (prednizolon u dozi od 50 mg, ili ekvivalent leka).

Ukoliko pacijent nema tešku neželjenu reakciju na lek (NRL) nakon prve i druge infuzije, premedikacija kortikosteroidom za naredne infuzije može biti smanjena ili se može propustiti, prema nalogu lekara.

Refraktorna HLL:

- oralni paracetamol (acetaminofen) u dozi od 1000 mg (ili ekvivalent leka), plus

- oralni ili intravenski antihistaminik (difenhidramin u dozi od 50 mg, ili cetirizin u dozi od 10 mg, ili ekvivalent leka), plus
- intravenski kortikosteroid (prednizolon u dozi od 100 mg, ili ekvivalent leka).

Ukoliko se nakon druge infuzije u istoj nedelji ne javi ozbiljna neželjena reakcija na lek (NRL), doza kortikosteroida se može smanjiti od 3. do 8. infuzije, prema nalogu lekara.

Pre dobijanja devete infuzije (prva infuzija nakon mesec dana) pacijenti treba da dobiju punu dozu lekova iz premedikacije opisane iznad. Ukoliko se deveta infuzija završi bez teških neželjenih reakcija na lek, doza se može smanjiti na ekvivalent od 50 mg prednizolona za naredne infuzije, a na osnovu odluke lekara.

Doziranje

Prethodno nelečena HLL i HLL u relapsu:

Kod prethodno nelečene HLL preporučena doza i po protokolu je 300 mg prvog dana, nakon čega sledi doza od 1000 mg nedelju dana kasnije, 8. dana (1. ciklus); nakon ovoga se daje doza od 1000 mg, svakog prvog dana narednih ciklusa i to minimalno 3 ciklusa, do najboljeg terapijskog odgovora, ili do maksimalnih 12 ciklusa (svakih 28 dana).

Najbolji odgovor jeste onaj klinički odgovor koji se nije poboljšao nakon davanja 3 dodatna ciklusa lečenja.

Kod HLL u relapsu preporučena doza i protokol je 300 mg prvog dana, nakon čega sledi doza od 1000 mg nedelju dana kasnije, 8. dana (1. ciklus); nakon ovoga se daje doza od 1000 mg, svakog prvog dana narednih ciklusa svake 4 nedelje, do maksimalnih 6 ciklusa.

Prva infuzija

Početna brzina prve infuzije ofatumumaba treba da bude 12 mL/h. Tokom infuzije brzinu treba povećavati svakih 30 minuta, do maksimalnih 400 mL/h (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*). Ukoliko se u toku primene infuzije primete neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije, videti odeljak „Prilagođavanje doze i ponovno uvođenje lečenja nakon neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije”.

Naredne infuzije

Ukoliko su prethodne infuzije završene bez pojave ozbiljnih neželjenih reakcija na lek povezanih sa primenom infuzije, naredne infuzije mogu se početi brzinom od 25 mL/h i treba ih ubrzavati svakih 30 minuta do maksimalnih 400 mL/h (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*). Ukoliko se u toku primene infuzije primete neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije, videti odeljak „Prilagođavanje doze i ponovno uvođenje lečenja nakon neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije”.

Prilagođavanje doze i ponovno uvođenje lečenja nakon neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije

U slučaju pojave blagih ili umerenih neželjenih reakcija, infuzija se mora prekinuti i ponovo početi upola manjom brzinom u odnosu na brzinu kada je prekinuta, nakon stabilizacije stanja pacijenta. Ukoliko brzina infuzije nije bila povećavana, u odnosu na početnu brzinu od 12 mL/h, pre prekidanja koje je posledica pojave neželjenih reakcija, infuziju treba ponovo početi brzinom od 12 mL/h, što je standardna početna brzina infuzije. Brzina infuzije se može povećavati prema standardnim procedurama, a na osnovu odluke lekara i podnošljivosti koju pokazuje pacijent (ne prelaziti udvostručavanje brzine infuzije na svakih 30 minuta).

U slučaju pojave teških neželjenih reakcija, infuziju treba prekinuti i ponovo početi sa 12 mL/h, nakon stabilizacije stanja pacijenta. Dalje povećavanje brzine infuzije može se sprovoditi prema standardnim procedurama, a na osnovu odluke lekara i podnošljivosti koju ima pacijent (ne prelaziti povećanje brzine infuzije na svakih 30 minuta).

Refraktorna HLL:

Preporučena doza je 300 mg za prvu infuziju i 2000 mg za sve sledeće infuzije. Infuzioni protokol je 8

uzastopnih nedeljnih infuzija, koji je praćen nakon 4-5 nedelja sa 4 uzastopne mesečne infuzije (odnosno, po jedna infuzija na svake 4 nedelje).

Prva i druga infuzija

Početna brzina prve i druge infuzije leka Arzerra treba da bude 12 mL/h. Tokom infuzije brzinu treba povećavati svakih 30 minuta, do maksimalnih 200 mL/h (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*). Ukoliko se u toku primene infuzije primete neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije, videti odeljak „Prilagođavanje doze i ponovno uvođenje lečenja nakon neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije”.

Naredne infuzije

Ukoliko su prethodne infuzije završene bez pojave teških neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije, naredne infuzije mogu se početi brzinom od 25 mL/h i treba ih ubrzavati svakih 30 minuta do maksimalnih 400 mL/h (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*). Ukoliko se u toku primene infuzije primete neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije, videti odeljak „Prilagođavanje doze i ponovno uvođenje lečenja nakon neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije”.

Prilagođavanje doze i ponovno uvođenje lečenja nakon neželjenih reakcija povezanih sa primenom infuzije

U slučaju pojave blagih ili umerenih neželjenih reakcija, infuziju treba prekinuti i ponovo početi upola manjom brzinom u odnosu na brzinu kada je prekinuta, kada stanje pacijenta bude stabilno. Ukoliko brzina infuzije nije bila povećavana, u odnosu na početnu brzinu od 12 mL/h, pre prekidanja koje je posledica pojave neželjenih reakcija, infuziju treba ponovo početi brzinom od 12 mL/h, što je standardna početna brzina infuzije. Brzina infuzije se može povećavati prema standardnim procedurama, a na osnovu odluke lekara i podnošljivosti koju pokazuje pacijent (ne prelaziti udvostručavanje brzine infuzije na svakih 30 minuta).

U slučaju pojave teških neželjenih reakcija, infuziju treba prekinuti i ponovo početi sa 12 mL/h, kada stanje pacijenta bude stabilno. Dalje povećavanje brzine infuzije može se sprovoditi prema standardnim procedurama, a na osnovu odluke lekara i podnošljivosti koju ima pacijent (ne prelaziti povećanje brzine infuzije na svakih 30 minuta).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se upotreba leka Arzerra kod dece ispod 18 godina, s obzirom na to da ne postoji dovoljno podataka koji se odnose na bezbednost i/ili efikasnost leka.

Starije osobe

Nisu uočene značajne razlike u bezbednosti i efikasnosti leka u odnosu na starosnu dob pacijenata (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*). Na osnovu dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti kod starijih osoba, nema potrebe za prilagođavanjem doze (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedene zvanične studije leka Arzerra kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod blagih do umerenih oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina >30 mL/min) (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedene zvanične studije leka Arzerra kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Međutim, malo je verovatno da će kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre biti potrebna korekcija doze (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Način primene

Lek Arzerra se primenjuje u vidu intravenske infuzije i mora se razblažiti pre primene. Za uputstva u vezi

razblaživanja leka pre primene, videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Kontraindikacije

Preosetljivost na ofatumumab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije na infuziju

Ofatumumab za intravensku primenu povezan je sa reakcijama na infuziju. Ove reakcije mogu imati za ishod privremeno prekidanje ili obustavljanje lečenja. Premedikacija ublažuje reakcije na infuziju, ali se one ipak mogu javiti, pretežno tokom prve infuzije. Reakcije na infuziju koje se mogu javiti, pri čemu nisu ograničene samo na navedene, mogu biti: anafilaktoidni događaji, bronhospazam, kardiološki događaji (odnosno, ishemijski miokardni infarkt, bradikardija), jeza/ukočenost, kašalj, sindrom oslobađanja citokina, dijareja, dispneja, zamor, crvenilo lica, hipertenzija, hipotenzija, mučnina, bol, plućni edem, svrab, pireksija, osip i urtikarija. U retkim slučajevima, ove reakcije mogu dovesti do smrtnog ishoda. Čak i sa primenom premedikacije opisana je pojava teških reakcija nakon davanja leka ofatumumab, uključujući tu i sindrom oslobađanja citokina. U slučajevima pojave teških reakcija na infuziju, infuzija leka Arzerra mora se odmah prekinuti i uvesti simptomatska terapija (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Reakcije na infuziju mogu se javljati češće tokom prvog dana infuzije i imaju tendenciju smanjivanja tokom sledećih infuzija. Pacijenti sa istorijom smanjene plućne funkcije mogu biti pod većim rizikom od plućnih komplikacija nakon teških reakcija i treba ih pažljivo nadzirati tokom lečenja ofatumumabom.

Sindrom lize tumora

Kod pacijenata sa HLL, može se javiti sindrom lize tumora (SLT) pri primeni ofatumumaba. Faktori rizika za SLT uključuju visoku tumorsku opterećenost, visoke koncentracije cirkulišućih ćelija ($\geq 25000/\text{mm}^3$), hipovolemiju, bubrežnu insuficijenciju, povećanu vrednost nivoa mokraćne kiseline pre početka lečenja, kao i povećane vrednosti laktat dehidrogenaze. Terapija SLT uključuje korekciju poremećaja elektrolita, praćenje bubrežne funkcije, održavanje balansa tečnosti i suportivne mere.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Zabeležena je pojava progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) i smrti kod pacijenata sa HLL koji dobijaju citotoksičnu farmakoterapiju, uključujući tu i ofatumumab. Treba razmotriti dijagnozu PML kod bilo kog pacijenta na terapiji lekom Arzerra koji prijavi pojavu novih ili promene u prethodno prisutnim neurološkim znacima i simptomima. Ukoliko se sumnja na dijagnozu PML, primenu leka Arzerra treba prekinuti i razmotriti upućivanje pacijenta neurologu.

Imunizacije

Nije proučavana bezbednost ili kapacitet za postizanje primarnog ili naknadnog imunskog odgovora na imunizaciju živim atenuisanim ili inaktivisanim vakcinama tokom lečenja lekom ofatumumab. Odgovor na vakcinaciju može biti kompromitovan kada je broj B ćelija umanjen. Usled rizika od infekcije, trebalo bi izbegavati davanje živih atenuisanih vakcina tokom i posle lečenja ofatumumabom, sve dok se broj B ćelija ne normalizuje. Treba razmotriti rizike i koristi vakcinacije pacijenata tokom lečenja lekom ofatumumab.

Hepatitis B

Infekcija Hepatitis B virusom (HBV) i reaktivacija, što u nekim slučajevima ima za ishod pojavu fulminantnog hepatitisa, insuficijencije jetre i smrti, javio se kod pacijenata lečenih lekovima koji su klasifikovani kao CD20-usmerena citolitička antitela, uključujući tu i lek Arzerra. Zabeležena je pojava slučajeva kod pacijenata koji su pozitivni na površinski antigen hepatitisa B (HBsAg) i takođe kod onih koji su pozitivni na antitelo na antigen jezgra hepatitisa B (anti-HBc), ali su HBsAg negativni. Reaktivacija se takođe javila kod pacijenata koji su naizgled izlečili infekciju hepatitisom B (odnosno, HBsAg su negativni,

anti-HBc su pozitivni i pozitivni su na antitela na površinski antigen hepatitisa B [anti-HBs]).

HBV reaktivacija definisana je kao naglo povećanje HBV replikacije, što se manifestuje u vidu naglog povećanja nivoa HBV DNK u serumu, ili detekcije HBsAg kod osobe koja je prethodno bila HBsAg negativna i anti-HBc pozitivna. Reaktivacija HBV replikacije često je praćena hepatitisom, odnosno povećanjem vrednosti transaminaza i, u teškim slučajevima, povećanjem nivoa bilirubina, insuficijencijom jetre i smrću.

Svi pacijenti treba da budu pod skriningom na HBV infekciju merenjem HBsAg i anti-HBc pre početka lečenja lekom Arzerra. Za pacijente sa dokazanim postojanjem prethodne hepatitis B infekcije (HBsAg negativni, anti-HBc pozitivni), treba konsultovati lekara sa iskustvom u lečenju hepatitisa B u pogledu praćenja i započinjanja HBV antivirusne terapije. Lečenje lekom Arzerra ne treba početi kod pacijenata kod kojih postoje dokazi o trenutnoj hepatitis B infekciji (HBsAg pozitivni), sve dok ova infekcija ne bude adekvatno lečena.

Pacijente kod kojih postoje dokazi o prethodnom prisustvu HBV infekcije treba pratiti u smislu pojave kliničkih i laboratorijskih znakova hepatitisa ili HBV reaktivacije tokom lečenja i 6-12 meseci nakon poslednje infuzije lekom Arzerra. Pojava HBV reaktivacije zabeležena je i do 12 meseci nakon završetka lečenja. Treba razmotriti prekid HBV antivirusnog lečenja sa lekarom koji ima iskustvo u lečenju hepatitisa B.

Kod pacijenata kod kojih se razvije reaktivacija HBV tokom lečenja lekom Arzerra, lek Arzerra i bilo koju drugu istovremenu hemioterapiju treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće lečenje. Ne postoji dovoljan broj podataka postoji u vezi bezbednosti ponovnog uvođenja leka Arzerra kod pacijenata kod kojih se razvije HBV reaktivacija. Nastavak lečenja lekom Arzerra kod pacijenata kod kojih dođe do oporavka od HBV reaktivacije treba razmotriti sa lekarima koji imaju iskustvo u lečenju hepatitisa B.

Kardiovaskularni sistem

Pacijente sa istorijom kardiološkog oboljenja treba brižljivo pratiti. Primena leka Arzerra treba da se prekine kod pacijenata koji imaju ozbiljne ili po život ugrožavajuće srčane aritmije.

Uticaj višestrukih doza leka Arzerra na QTc interval analiziran je u objedinjenoj analizi tri otvorene studije kod pacijenata sa HLL (N=85). Povećanja iznad 5 milisekundi uočena su kod medijane/srednjih vrednosti QT/QTc intervala u objedinjenoj analizi. Nisu otkrivene velike promene u srednjoj vrednosti QTc intervala (odnosno >20 milisekundi). Nijedan od pacijenata nije imao povećanje QTc do >500 milisekundi. Nije uočeno povećanje QTc koje je zavisno od koncentracije. Preporučuje se merenje elektrolita kao što su kalijum i magnezijum kod pacijenata, pre i tokom primene ofatumumaba. Poremećaje elektrolita treba korigovati. Nije poznat uticaj ofatumumaba na pacijente sa produženim QT intervalom (odnosno, stečenim ili urođenim).

Opstrukcija creva

Zabeležena je pojava opstrukcije creva kod pacijenata koji primaju terapiju anti-CD20 monoklonskim antitelima, uključujući i ofatumumab. Pacijente kod kojih se javi abdominalni bol, posebno u ranom periodu lečenja ofatumumabom, treba pregledati i uvesti odgovarajuće lečenje.

Laboratorijsko praćenje

Zabeležena je pojava citopenija, uključujući produžene neutropenije i one sa kasnim početkom, tokom lečenja ofatumumabom. Treba uraditi kompletnu krvnu sliku, uključujući broj neutrofila i trombocita, u redovnim intervalima tokom lečenja ofatumumabom i češće kod pacijenata kod kojih se razviju citopenije.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži 34,8 mg natrijuma u dozi od 300 mg, 116 mg natrijuma u dozi od 1000 mg i 232 mg natrijuma u dozi od 2000 mg. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na ishrani u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Iako postoje ograničeni zvanični podaci o interakciji drugih lekova sa ofatumumabom, nema poznatih klinički značajnih interakcija sa drugim lekovima. Ofatumumab nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku fludarabina, ciklofosfamida, hlorambucila ili njegovog aktivnog metabolita, {4-[bis(2-hloretil)amino]fenil}acetatne kiseline.

Ofatumumab može smanjiti efikasnost žive atenuisane ili inaktivisane vakcine. Stoga treba izbegavati njihovu istovremenu primenu sa ofatumumabom. Ukoliko se proceni da je istovremena primena neizbežna, treba razmotriti odnos rizika i koristi od vakcinacije pacijenata koji su na lečenju ofatumumabom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi ofatumumaba kod trudnica. Studije na životinjama ne pokazuju prisustvo direktnih ili indirektnih štetnih dejstava u odnosu na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*). Ofatumumab ne treba davati trudnicama osim ako moguća korist za majku prevazilazi mogući rizik po fetus.

Žene koje su u reproduktivnom periodu, treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom i 12 meseci nakon lečenja ofatumumabom.

Dojenje

Nije poznato da li se ofatumumab izlučuje u majčino mleko kod ljudi; međutim, humani IgG se izlučuje u majčino mleko. Nije utvrđena bezbednost upotrebe ofatumumaba kod žena tokom dojenja. Izlučivanje ofatumumaba u mleko nije ispitivano kod životinja. Objavljeni podaci ukazuju na to da konzumiranje majčinog mleka kod neonatusa i odojčadi nema za ishod značajnu resorpciju ovih antitela majke u cirkulaciju. Rizik za novorođenčad/odojčad ne može se isključiti. Dojenje treba prekinuti tokom lečenja ofatumumabom, kao i tokom 12 meseci nakon lečenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju ofatumumaba na plodnost kod ljudi. Uticaj na plodnost mužjaka i ženki nije utvrđen u ispitivanjima na životinjama.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Arzerra na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Nema predviđenih štetnih uticaja na ove aktivnosti na osnovu farmakologije ofatumumaba. Klinički status pacijenata i profil neželjenih reakcija ofatumumaba treba imati na umu kada se razmatra sposobnost pacijenata da sprovode aktivnosti koje zahtevaju rasuđivanje, motorne ili kognitivne veštine (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupni bezbednosni profil ofatumumaba zasniva se na podacima dobijenim od 1168 pacijenata u kliničkim ispitivanjima HLL (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*). Ovo uključuje 643 pacijenata lečenih ofatumumabom kao monoterapijom (kod pacijenata sa HLL u relapsu ili refraktornom HLL) i 525 pacijenata lečenih ofatumumabom u kombinaciji sa hemioterapijom (hlorambucil ili bendamustin ili fludarabin i ciklofosamid).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata lečenih ofatumumabom kao monoterapijom i ofatumumabom u kombinaciji sa hemioterapijom navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti: veoma česte ($\geq 1/10$), česte (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<u>MedDRA klasifikacija sistema organa</u>	<u>Veoma česte</u>	<u>Česte</u>	<u>Povremene</u>	<u>Retke</u>
Infekcije i infestacije	Infekcije donjih disajnih puteva, uključujući pneumoniju, infekcije gornjih disajnih puteva	Sepsa, uključujući neutropenijsku sepsu i septički šok, infekcija herpes virusom, infekcija urinarnog trakta		Hepatitis B infekcija i reaktivacija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija, anemija	Febilna neutropenija, trombocitopenija, leukopenija	Agranulocitoza, koagulopatija, aplazija crvenih krvnih zrnaca, limfopenija	
Poremećaji imunskog sistema		Anafilaktoidne reakcije*, preosetljivost*	Anafilaktički šok*	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Sindrom lize tumora	
Kardiološki poremećaji		Tahikardija*	Bradikardija*	
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija*, hipertenzija*		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Bronhospazam*, hipoksija*, dispnea*, nelagodnost u grudima*, faringolaringealni bol*, kašalj*, nazalna kongestija*	Plućni edem*	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina*	Dijareja*	Zastoj u tankom crevu	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip*	Urtikarija*, svrab*, crvenilo lica*		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima*		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija*	Sindrom oslobađanja citokina*, ukočenost*, jeza*, hiperhidroza*, zamor*		

*Ovi događaji su verovatno povezani sa ofatumumabom pod okolnostima reakcije na infuziju i tipično se javljaju nakon početka infuzije i u roku od 24 sata nakon završetka infuzije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na infuziju

Najčešće uočavane NRL kod pacijenata koji su primali ofatumumab u kliničkim ispitivanjima HLL bile su reakcije povezane sa infuzijom, a koje su se javljale kod 61% (711/1168) pacijenata u bilo kom periodu lečenja. Većina reakcija na infuziju bile su prvog ili drugog stepena ozbiljnosti. Sedam procenata pacijenata imali su reakciju na infuziju \geq trećeg stepena u bilo kom periodu lečenja. Dva procenta reakcija na infuziju zahtevalo je prekid lečenja. Nije bilo reakcija na infuziju sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Infekcije

Od 1168 pacijenata koji su primali ofatumumab u kliničkim ispitivanjima HLL, 682 pacijenata (58%) je dobilo infekciju. U ove spadaju bakterijske, virusne, ili gljivične infekcije. 268 (23%) od 1168 pacijenata imalo je infekciju \geq 3. stepena. 65 (6%) od 1168 pacijenata imalo je fatalnu infekciju.

Neutropenija

Od 1168 pacijenata koji su primali ofatumumab u kliničkim ispitivanjima, 420 pacijenata (36%) imalo je neželjena dejstva povezana sa smanjenjem broja neutrofila; 129 (11%) pacijenata je imalo ozbiljna neželjena dejstva povezana sa smanjenjem broja neutrofila.

U pivotalnom ispitivanju nelečene HLL (OMB110911), prolongirana neutropenija (definisana kao stepen 3 ili 4 neutropenije, koja se nije povukla između 24 i 42 dana od poslednje primenjene terapije) zabeležena je kod 41 pacijenta (23 pacijenta lečena ofatumumabom i hlorambucilom, 18 pacijenata lečenih samo hlorambucilom). Devet pacijenata lečenih ofatumumabom i hlorambucilom i tri pacijenta lečena samo hlorambucilom imali su kasnu pojavu neutropenije (definisanu kao stepen 3 ili 4 neutropenije, koja se javila najmanje 42 dana nakon poslednjeg lečenja). U pivotalnom ispitivanju (OMB110913) kod pacijenata sa HLL u relapsu, produženu neutropeniju imalo je 38 (11%) pacijenata (18 pacijenata [10%] lečenih ofatumumabom u kombinaciji sa fludarabinom i ciklofosfamidom u poređenju sa 20 pacijenata [11%] u grupi lečenoj fludarabinom i ciklofosfamidom). Trinaest (7%) pacijenata lečenih ofatumumabom u kombinaciji sa fludarabinom i ciklofosfamidom i 5 (3%) pacijenata lečenih fludarabinom i ciklofosfamidom imali su neutropeniju sa kasnim početkom.

Kardiovaskularni poremećaji

Uticaj višestrukih doza leka Arzerra na QTc interval utvrđivan je u objedinjenoj analizi tri otvorena ispitivanja kod pacijenata sa HLL (N=85). Uočena su povećanja iznad 5 milisekundi kod medijane/srednjih vrednosti QT/QTc intervala u objedinjenoj analizi. Nisu otkrivene velike promene u srednjoj vrednosti QTc intervala (odnosno >20 milisekundi). Nijedan od pacijenata nije imao povećanje QTc do >500 milisekundi. Nije otkriveno povećanje QTc zavisno od koncentracije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nema prijavljenih slučajeva predoziranja.

Lista pomoćnih supstanci

Arginin;
Natrijum-acetat, trihidrat (E262);
Natrijum-hlorid;
Polisorbat 80 (E433);
Dinatrijum-edetat (E386);
Hlorovodonična kiselina, razblažena (E507) (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 3 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost tokom upotrebe dokazana je za period od 48 sati u sobnim uslovima (na temperaturi ispod 25 °C).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek se mora upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko je rastvaranje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Arzerra; koncentrat za rastvor za infuziju (20 mg/mL); bočica, staklena, 3x5mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I sa zatvaračem od bromobutil gume bez lateksa i aluminjumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem („flip off”), koja sadrži 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 bočice i Uputstvo za lek.

Arzerra; koncentrat za rastvor za infuziju (20 mg/mL); bočica, staklena, 1x50 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I sa zatvaračem od bromobutil gume bez lateksa i aluminjumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem („flip off”), koja sadrži 50 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Arzerra, koncentrat za rastvor za infuziju ne sadrži konzervans; zbog toga rastvaranje treba obavljati u aseptičnim uslovima. Razblaženi rastvor za infuziju mora se uporebiti u roku od 24 sata nakon što je pripremljen. Rastvor koji se ne upotrebi posle ovog vremena mora se odbaciti.

• Pre razblaživanja leka Arzerra

Pre razblaživanja proverite da li koncentrat za rastvor za infuziju leka Arzerra sadrži čestice i da li je promenio boju. Rastvor ofatumumaba treba da bude bezbojan do bledo žut. Ne upotrebljavajte koncentrat za rastvor za infuziju leka Arzerra ukoliko je njegova boja promenjena.

Prilikom ove provere ne mućkajte bočicu leka Arzerra.

• Kako se razblažuje koncentrat za rastvor za infuziju leka Arzerra

Koncentrat za rastvor za infuziju leka Arzerra mora se razblažiti pre primene u rastvoru natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije, primenom aseptične tehnike.

Doza od 300 mg - Upotrebite 3 bočice (15 mL ukupno, 5 mL po bočici):

- izvucite i odstranite 15 mL iz kese koja sadrži 1000 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%)
- izvucite 5 mL ofatumumaba iz svake od 3 bočice i ubrizgajte u kesu od 1000 mL
- ne mućkajte, već razblaženi rastvor mešajte tako što ćete ga lagano obrtati.

Doza od 1000 mg - Upotrebite 1 bočicu (50 mL ukupno, 50 mL po bočici):

- izvucite i odstranite 50 mL iz kese koja sadrži 1000 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%)
- izvucite 50 mL ofatumumaba iz bočice i ubrizgajte u kesu od 1000 mL
- ne mućkajte, već razblaženi rastvor mešajte tako što ćete ga lagano obrtati.

Doza od 2000 mg - Upotrebite 2 bočice (100 mL ukupno, 50 mL po bočici):

- izvucite i odstranite 100 mL iz kese koja sadrži 1000 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%)
- izvucite 50 mL ofatumumaba iz svake od 2 bočice i ubrizgajte u kesu od 1000 mL
- ne mućkajte, već razblaženi rastvor mešajte tako što ćete ga lagano obrtati.

• Kako se primenjuje razblaženi rastvor za infuziju

Lek Arzerra se **ne sme** davati kao intravenska *injekcija* ili bolus.

Daje se pomoću intravenske infuzione pumpe.

Infuzija se mora završiti u roku od 24 sata posle pripreme. Posle ovog vremena odbacite neupotrebljeni rastvor.

Lek Arzerra se ne sme mešati ili davati kao infuzija sa drugim lekovima ili intravenskim rastvorima. Sistem za infuziju mora se isprati rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) pre i posle davanja infuzije da bi se ovo izbeglo.

Prethodno nelečene HLL i HLL u relapsu:

Prva infuzija treba da traje tokom 4,5 sata (videti odeljak *Doziranje i način primene*), kroz periferni infuzioni sistem ili postojeći intravenski kateter, prema dole prikazanom rasporedu:

1.infuzija: raspored

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

Ukoliko se posle završene prve infuzije ne pojave teške neželjene reakcije, preostali deo infuzije od 1000 mg treba dati tokom 4 sata (videti odeljak *Doziranje i način primene*), kroz periferni infuzioni sistem ili postojeći intravenski kateter, prema dole prikazanom rasporedu. U slučaju pojave bilo koje neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije, infuziju treba prekinuti i ponovo početi kada stanje pacijenta bude stabilno (videti odeljak *Doziranje i način primene* za dodatne informacije).

Naknadne infuzije*: raspored

Vreme (minuti)	mL/h
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

*: do 13 infuzija u prethodno nelečenoj HLL; do 7 infuzija kod HLL u relapsu

Refraktorna HLL:

Prva i druga infuzija treba da traje tokom 6,5 sati (videti odeljak *Doziranje i način primene*), kroz periferni infuzioni sistem ili postojeći intravenski kateter, prema dole prikazanom rasporedu:

Infuzije 1 i 2: raspored

Vreme (minuti)	mL/h
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Ukoliko se posle završene druge infuzije ne pojave teške neželjene reakcije, preostali deo infuzije (3-12) treba dati tokom 4 sata (videti odeljak *Doziranje i način primene*), kroz periferni infuzioni sistem ili postojeći intravenski kateter, prema dole prikazanom rasporedu. U slučaju pojave bilo koje neželjene reakcije povezane sa primenom infuzije, infuziju treba prekinuti i ponovo početi kada stanje pacijenta bude stabilno (videti odeljak *Doziranje i način primene* za dodatne informacije).

Infuzije 3 do 12: raspored

Vreme (minuti)	mL/h
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Ukoliko se uoče neželjene reakcije brzinu infuzije treba smanjiti (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.