

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg ofatumumaba v 0,4 ml raztopine (50 mg/ml).

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 20 mg ofatumumaba v 0,4 ml raztopine (50 mg/ml).

Ofatumumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v liniji mišjih celic (NS0).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (Sensoready Pen)

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkasto rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kesimpta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS) z aktivno boleznijo, opredeljeno s klinično sliko ali izvidi slikovnih preiskav (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem nevroloških bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg ofatumumaba s subkutano aplikacijo, in sicer:

- z začetnim odmerjanjem v tednih 0, 1 in 2, in nato
- z odmerjanjem enkrat na mesec z začetkom v tednu 4.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka ga mora bolnik prejeti čimprej in ne šele v času naslednjega načrtovanega odmerka. Nadaljnje odmerke je treba odmerjati v priporočenih intervalih.

Posebne skupine bolnikov

Odrasli, ki so stari več kot 55 let

Pri bolnikih, ki imajo multiplo sklerozo in so stari več kot 55 let, ni bilo izvedenih študij. Na osnovi omejenih podatkov, ki so na voljo, velja, da prilagajanje odmerka pri bolnikih, ki so stari več kot 55 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic predvidoma ne potrebujejo spremembe odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolniki z okvaro jeter predvidoma ne potrebujejo spremembe odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kesimpta pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno samoinjiciranju s subkutano aplikacijo.

Običajni predeli za subkutano injiciranje so trebuh, stegno in zunanji del nadlakti.

Prvo injiciranje je treba izvesti pod vodstvom zdravstvenega osebja (glejte poglavje 4.4).

Podrobna navodila za dajanje zdravila so navedena v Navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki v stanju hudo oslabljenega imunskega sistema (glejte poglavje 4.4).

Huda aktivna okužba do ozdravitve (glejte poglavje 4.4).

Ugotovljena aktivna maligna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Z injiciranjem povezane reakcije

Bolnike je treba obvestiti, da lahko pride do z injiciranjem povezanih sistemskih reakcij, večinoma v 24 urah po prejemu odmerka in predvsem po prvi injekciji (glejte poglavje 4.8). Med simptomi, ki so jih najpogosteje opazili v kliničnih študijah recidivnih oblik multiple skleroze, so zvišana telesna temperatura, glavobol, bolečine v mišicah, mrazenje, utrujenost, navzea in bruhanje. Ti simptomi so bili večinoma (v 99,8 %) blago do zmerno izraženi. V kliničnih študijah recidivnih oblik multiple skleroze niso poročali o nobenem primeru življenjsko nevarne z injiciranjem povezane sistemske reakcije (glejte poglavje 4.8).

Nadaljnje z injiciranjem povezane sistemske reakcije, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg, vključujejo izpuščaj, urtikarijo, dispnejo in angioedem (to je otekanje jezika, žrela ali grla) ter redke primere, ki so jih opredelili kot anafilaksijo. Prišlo je do nekaj primerov reakcij, ki so bile resne in zaradi katerih so morali bolniki prekiniti zdravljenje z ofatumumabom, vendar so bili tudi primeri resnih reakcij, pri katerih so bolniki lahko nadaljevali zdravljenje z ofatumumabom brez nadaljnjih zapletov.

Nekaterih simptomov z injiciranjem povezanih sistemskih reakcij klinično ni mogoče razlikovati od reakcij akutne preobčutljivosti tipa 1 (posredovanih z imunoglobulini IgE). Do preobčutljivostne reakcije lahko pride med prejemanjem katerekoli injekcije, vendar se reakcija običajno ne pojavi pri prvi injekciji. Če pri nadaljnjih injekcijah pride do hujših simptomov kot prej ali do novih močno izraženih simptomov, je treba pomisliti na možnost preobčutljivostne reakcije. Bolnikov z znano z IgE posredovano preobčutljivostjo na ofatumumab se ne sme zdraviti z ofatumumabom (glejte poglavje 4.3).

V kliničnih študijah recidivnih oblik multiple skleroze so opazili le omejene prednosti premedikacije s steroidi. V primeru pojava je z injiciranjem povezane reakcije mogoče obvladovati s simptomatskim zdravljenjem. Zato premedikacija ni potrebna.

Reakcije na mestu injiciranja (lokalne), ki so jih opazili v kliničnih študijah, so vključevale rdečino, oteklino, srbenje in bolečino (glejte poglavje 4.8).

Prvo injiciranje je treba izvesti pod vodstvom ustrezno usposobljenega zdravstvenega osebja (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Pred uvedbo zdravljenja je priporočeno oceniti bolnikov imunski status.

Na osnovi mehanizma delovanja in po podatkih razpoložljivih kliničnih izkušenj lahko uporaba ofatumumaba poveča tveganje za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z aktivno okužbo je treba z dajanjem zdravila počakati, dokler okužba ni odpravljena.

Ofatumumaba ne smejo prejemati bolniki v stanju hudo oslabiljenega imunskega sistema (npr. pomembna nevtropenija ali limfopenija).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Ker so pri bolnikih, ki so prejeli protitelesa proti proteinu CD20, druga zdravila za multiplo sklerozo in ofatumumab v bistveno višjih odmerkih za onkološke indikacije, opazili okužbo z virusom John-Cunningham (virus JC), ki povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), morajo biti zdravniki pozorni na PML v anamnezi in klinične simptome ter izvide magnetnoresonančnega (MR) slikanja, ki bi lahko kazali na PML. Če obstaja sum na PML, je treba pri bolniku zdravljenje z ofatumumabom odložiti, dokler možnost, da gre za PML, ni izključena.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli protitelesa proti proteinu CD20, je prišlo do reaktivacije virusa hepatitisa B, kar je v nekaterih primerih povzročilo fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Bolnikov z aktivnim hepatitisom B se ne sme zdraviti z ofatumumabom. Pred uvedbo zdravljenja je treba pri vseh bolnikih izvesti presejanje na prisotnost virusa hepatitisa B. Presejanje mora obsegati najmanj test na prisotnost površinskega antigena virusa hepatitisa B (HBsAg) in test na prisotnost protiteles proti jedrnemu antigenu virusa hepatitisa B (HBcAb). Navedene teste je mogoče dopolniti z določanjem drugih ustreznih označevalcev v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki s pozitivnimi izvidi seroloških testov na hepatitis B (bodisi HBsAg ali HBcAb) se morajo pred uvedbo zdravljenja posvetovati s specialistom za bolezen jeter, poleg tega pa jih je treba spremljati in zdraviti v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi za preprečevanje reaktivacije virusa hepatitisa B.

Zdravljenje bolnikov s hudo oslabiljenim imunskim sistemom

Bolnikov v stanju zelo oslabiljenega imunskega sistema se ne sme zdraviti, dokler se takega stanja ne razreši (glejte poglavje 4.3).

Uporaba drugih imunosupresivov sočasno z ofatumumabom ni priporočena, izjema pri tem je uporaba kortikosteroidov za simptomatsko zdravljenje recidivov (zagonov).

Cepjenja

Vsa cepjenja je treba izvesti v skladu s smernicami cepljenja, in sicer v primeru živega ali živega oslabiljenega cepiva najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z ofatumumabom, v primeru inaktiviranega cepiva pa, če je le mogoče, najmanj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z ofatumumabom.

Ofatumumab lahko vpliva na učinkovitost inaktiviranih cepiv.

Varnosti cepljenja z živimi ali živimi oslabiljenimi cepivi po zdravljenju z ofatumumabom niso proučevali. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja pri bolniku ni priporočeno izvajati cepljenj z živimi ali živimi oslabiljenimi cepivi, dokler ne pride do obnove števila celic B (glejte poglavje 4.5). Po podatkih iz študij faze III je mediana časa do obnove števila celic B na spodnjo mejo normalnih vrednosti (SMN, opredeljeno kot 40 celic/ μ l) ali na izhodiščno vrednost 24,6 tedna po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Cepjenje dojenčkov mater, ki so v času nosečnosti prejemale ofatumumab

Dojenčkov mater, ki so v času nosečnosti prejemale ofatumumab, se ne sme cepiti z živimi oziroma živimi oslabiljenimi cepivi, dokler ni potrjeno, da je prišlo do obnove števila celic B. Zmanjšanje števila celic B lahko pri teh dojenčkih poveča tveganje, ki ga povzročajo živa oziroma živa oslabiljena cepiva.

Inaktivirana cepiva je v skladu z indikacijo mogoče dati pred obnovo števila celic B na normalno vrednost, vendar je v tem primeru treba razmisliti o ocenjevanju imunskih odzivov na cepiva za ugotavljanje, ali je bil dosežen zaščitni imunski odziv, kar vključuje posvet z usposobljenim specialistom (glejte poglavje 4.6).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli, saj ni pričakovati, da bi lahko prišlo do interakcij na ravni encimov P450 in drugih presnovnih encimov ali prenašalcev.

Cepjenja

Varnosti in zmožnosti sprožanja primarnega oziroma anamnestičnega (spominskega) odziva na cepljenje z živimi, živimi oslabiljenimi ali inaktiviranimi cepivi v času zdravljenja z ofatumumabom niso raziskali. V času zmanjšane števila celic B bi bil odziv na cepljenje lahko zmanjšan. Priporočeno je, da bolniki cepljenja zaključijo pred začetkom zdravljenja z ofatumumabom (glejte poglavje 4.4).

Druga imunosupresivna oziroma imunomodulatorna zdravila

Pri sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil in ofatumumaba je treba upoštevati tveganje za aditivne učinke na imunski sistem.

Pri uvedbi ofatumumaba po uporabi drugih imunosupresivnih zdravil z dolgotrajnim delovanjem na imunski sistem ali pri uvedbi drugih imunosupresivnih zdravil z dolgotrajnim delovanjem na imunski sistem po uporabi ofatumumaba je treba upoštevati trajanje in mehanizem delovanja teh zdravil zaradi možnosti aditivnih imunosupresivnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metodo, ki zagotavlja manj kot 1-odstotno stopnjo zanositve) v času prejemanja zdravila Kesimpta in še 6 mesecev po zadnjem odmerjanju zdravila Kesimpta.

Nosečnost

Obseg podatkov o uporabi ofatumumaba pri nosečnicah je omejen. Po podatkih iz študij na živalih lahko ofatumumab prehaja placentarno bariero in zmanjša število celic B pri plodu (glejte poglavje 5.3). Pri intravenskem dajanju ofatumumaba brejim opicam v času organogeneze niso opazili teratogenosti.

Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile v času nosečnosti izpostavljene drugim protitelesom proti proteinu CD20, so poročali o prehodnem zmanjšanju števila perifernih celic B in limfocitopeniji. Kako dolgo traja zmanjšanje števila celic B pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni ofatumumabu *in utero*, in kakšen vpliv ima zmanjšanje števila celic B na varnost in učinkovitost cepiv, ni znano (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravljenju z ofatumumabom se je treba med nosečnostjo izogibati, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Da bi omogočili ugotavljanje učinkov ofatumumaba pri nosečnicah, so zdravstveni delavci pozvani, da poročajo o vseh primerih nosečnosti in zapletov, do katerih pride v času zdravljenja ali v 6 mesecih po prejemu zadnjega odmerka ofatumumaba na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. To bo omogočilo spremljanje teh bolnic v okviru programa intenzivnega spremljanja izidov nosečnosti PRIM (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme). Poleg tega je treba o kateremkoli neželenem dogodku v povezavi z nosečnostjo poročati na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

Dojenje

Uporabe ofatumumaba pri ženskah v času dojenja niso proučevali. Ni znano, ali se ofatumumab pri človeku izloča v materino mleko. Pri človeku se protitelesa IgG izločajo v materino mleko prvih nekaj dni po porodu, kmalu zatem pa se njihova koncentracija v mleku zniža. Tveganja za dojenega otroka za to kratko obdobje tako ni mogoče izključiti. Če je klinično potrebno se ofatumumab kasneje v času dojenja lahko uporablja. Če je bolnica prejemale ofatumumab do zadnjih nekaj mesecev nosečnosti, lahko z dojenjem začne takoj po porodu.

Plodnost

O vplivu ofatumumaba na plodnost pri ljudeh ni nobenih podatkov.

Podatki iz predkliničnih študij na osnovi parametrov plodnosti pri samcih in samicah, ki so jih ocenjevali pri opicah, ne kažejo na potencialno nevarnost za ljudi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kesimpta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Neželeni učinki, ki so najbolj pomembni in o katerih so najpogostejše poročali, so okužbe zgornjih dihal (39,4 %), z injiciranjem povezane sistemske reakcije (20,6 %), reakcije na mestu injiciranja (10,9 %) in okužbe sečil (11,9 %) (za več podatkov glejte poglavje 4.4 in podpoglavje “Opis izbranih neželenih učinkov” spodaj).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi z uporabo ofatumumaba v ključnih kliničnih študijah recidivnih oblik multiple skleroze in v obdobju po prihodu zdravila na trg, so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA v preglednici 1. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Tabelarični seznam neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal ¹ okužbe sečil ²
pogosti	oralni herpes
Bolezni imunskega sistema	
pogostnost neznana	preobčutljivostne reakcije ³
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja (lokalne)
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
zelo pogosti	z injiciranjem povezane reakcije (sistemske)
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, bruhanje ⁴
Preiskave	
pogosti	znižana vrednost imunoglobulinov M v krvi
¹ Za določanje pogostnosti neželenih učinkov so upoštevali v skupino združene prednostne izraze, ki vključujejo naslednje: nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, gripa, sinusitis, faringitis, rinitis, virusna okužba zgornjih dihal, tonzilitis, akutni sinusitis, faringotonzilitis, laringitis, streptokokni faringitis, virusni rinitis, bakterijski sinusitis, bakterijski tonzilitis, virusni faringitis, virusni tonzilitis, kronični sinusitis, nazalni herpes, traheitis.	
² Za določanje pogostnosti neželenih učinkov so upoštevali v skupino združene prednostne izraze, ki vključujejo naslednje: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z bakterijami iz rodu <i>Escherichia</i> , asimptomatska bakteriurija, bakteriurija.	
³ O teh so poročali na osnovi izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.4).	
⁴ O navzei in bruhanju so poročali v povezavi s sistemskimi, z injiciranjem povezanimi reakcijami (glejte spodaj in poglavje 4.4).	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze je bila skupna pogostnost okužb in resnih okužb pri bolnikih, ki so prejeli ofatumumab, podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid (51,6 % v primerjavi z 52,7 % oziroma 2,5 % v primerjavi z 1,8 %). Dva

bolnika (0,2 %) sta prenehala z zdravljenjem, 11 bolnikov (1,2 %) pa je začasno prekinilo zdravljenje s študijskim zdravilom zaradi resne okužbe.

Okužbe zgornjih dihal

V teh študijah je do okužb zgornjih dihal prišlo pri 39,4 % bolnikov, ki so prejeli ofatumumab, v primerjavi s 37,8 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid. Okužbe so bile pretežno blage do zmerno in so večinoma vključevale nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in gripo. Dodatni poročani simptomi so vključevali navzeo (1,7 %) in bruhanje (0,6 %).

Z injiciranjem povezane reakcije

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze so o z injiciranjem povezanih reakcijah (sistemskih) poročali pri 20,6 % bolnikov, ki so prejeli ofatumumab.

Pojavnost z injiciranjem povezanih reakcij je bila najvišja pri prvi prejeti injekciji (14,4 %), pri naslednjih injiciranjih pa je bila pojavnost bistveno nižja (4,4 % pri drugi in < 3 % pri tretji aplikaciji). Z injiciranjem povezane reakcije so bile večinoma (v 99,8 %) blago do zmerno izražene. Dva (0,2 %) bolnika z multiplo sklerozo sta ob zdravljenju z ofatumumabom poročala o resni z injiciranjem povezani reakciji, ki pa ni bila življenjsko nevarna. Med simptomi, o katerih so najbolj pogosto poročali (v ≥ 2 %), so bili zvišana telesna temperatura, glavobol, bolečine v mišicah, mrazjenje in utrujenost.

Reakcije na mestu injiciranja

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze so o reakcijah na mestu injiciranja (lokalnih) poročali pri 10,9 % bolnikov, ki so prejeli ofatumumab.

Lokalne reakcije na mestu injiciranja zdravila so bile zelo pogoste. Vse reakcije na mestu injiciranja so bile blago do zmerno izražene in po naravi niso bile opredeljene kot resne. Med simptomi, o katerih so najbolj pogosto poročali (v ≥ 2 %), so bili rdečina, bolečina, srbenje in oteklina.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih izvidov

Imunoglobulini

Med potekom kliničnih študij faze III pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze so opazili znižanje povprečne vrednosti imunoglobulinov M (IgM) (po 48 tednih znižanje za 30,9 %, po 96 tednih pa za 38,8 %), povezanost s tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, pa ni bila dokazana.

Pri 14,3 % bolnikov je zaradi zdravljenja z ofatumumabom prišlo do znižanja vrednosti IgM pod 0,34 g/l.

Ofatumumab je po 48 tednih zdravljenja povzročil prehodno znižanje povprečne vrednosti imunoglobulinov G (IgG) za 4,3 %, po 96 tednih pa je prišlo do zvišanja za 2,2 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah z bolniki z multiplo sklerozo so bolniki prejeli odmerke do 700 mg in pri tem ni prišlo do toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali znižati odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika spremljati glede morebitnega pojavljanja znakov ali simptomov neželenih učinkov in mu po potrebi uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Ofatumumab so že prej uporabljali za indikacije kronične limfocitne levkemije (KLL) v odmerkih do 2000 mg intravensko z infuzijo. Ofatumumab za subkutano uporabo ni bil raziskan in odobren za uporabo pri teh indikacijah in se ga ne sme uporabljati za zdravljenje pri onkoloških indikacijah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG12

Mehanizem delovanja

Ofatumumab je popolnoma humano proti antigenu CD20 usmerjeno monoklonsko protitelo, in sicer je to imunoglobulin G1 (IgG1) s povprečno teoretično molekulsko maso 145 kDa. Molekula CD20 je transmembranski fosfoprotein, izražen na celicah B od faze pred-B do faze zrele celice B. Antigen CD20 je izražen tudi na manjšem deležu aktiviranih celic T. Subkutana pot aplikacije ofatumumaba in sledeče sproščanje oziroma absorpcija iz tkiva omogoča postopno interakcijo s celicami B.

Vezava ofatumumaba na antigen CD20 inducira lizo celic B z izraženim antigenom CD20 (celic B CD20+) predvsem z od komplementa odvisno citotoksičnostjo (CDC - complement-dependent cytotoxicity) in v manjši meri z od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnostjo (ADCC - antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Prav tako je dokazano, da ofatumumab inducira lizo tako celic z veliko kot celic z majhno izraženostjo antigena CD20. Ofatumumab zmanjša tudi število celic T z izraženim antigenom CD20.

Farmakodinamični učinki

Zmanjšanje števila celic B

V kliničnih študijah recidivnih oblik multiple skleroze, v katerih so uporabljali ofatumumab v odmerku 20 mg enkrat na 4 tedne po začetnem režimu odmerjanja 20 mg na 1., 7. in 14. dan, je zdravilo že dva tedna po začetku zdravljenja povzročilo hitro in dolgotrajno zmanjšanje števila celic B na vrednost pod SMN (opredeljeno kot 40 celic/ μ l). Pred začetkom vzdrževalne faze z začetkom v tednu 4 je do skupne ravni celic B < 10 celic/ μ l prišlo pri 94 % bolnikov, s povečanjem tega deleža na 98 % bolnikov v tednu 12. Vrednosti skupne ravni celic B < 10 celic/ μ l pa so se ohranile tudi do 120 tednov (torej dokler so bili bolniki zdravljeni v študiji).

Obnova števila celic B

Po podatkih iz kliničnih študij faze III pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze je mediana časa do obnove števila celic B na spodnjo mejo normalnih vrednosti ali izhodiščne vrednosti 24,6 tedna po prekinitvi zdravljenja. Te podatke potrjujeta tudi farmakokinetično modeliranje na celicah B in simulacija obnove celic B, ki predvideva, da je mediani čas do obnove števila celic B na spodnjo mejo normalnih vrednosti 23 tednov po prekinitvi zdravljenja.

Imunogenost

V kliničnih študijah faze III pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze je bila med bolniki, ki so prejeli ofatumumab, skupna incidenca pojavljanja z zdravljenjem induciranih protiteles proti zdravilu 0,2 % (pri 2 od 914 bolnikov), pri nobenem od bolnikov pa niso našli protiteles, ki okrepijo ali nevtralizirajo delovanje zdravila. Vpliva pozitivnega titra protiteles proti zdravilu na

farmakokinetiko in varnostni profil zdravila ali na kinetiko celic B ni mogoče oceniti zaradi nizke incidence pojavljanja protiteles proti zdravilu v povezavi z uporabo ofatumumaba.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost ofatumumaba so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih ključnih študijah faze III s povsem enako zasnovo (Študija 1 [ASCLEPIOS I] in Študija 2 [ASCLEPIOS II]) pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), starih od 18 do 55 let, z oceno na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (EDSS - Expanded Disability Status Scale) od 0 do 5,5 in z najmanj enim dokumentiranim zagonom v zadnjem letu ali dvema zagonoma v zadnjih dveh letih ali s prisotnimi lezijami po okrepitvi z gadolinijem (Gd) na magnetnoresonančnem (MR) slikanju v predhodnem letu. Vključeni so bili tako novo odkriti bolniki kot tisti, ki so zamenjali dotedanje zdravljenje.

V teh dveh študijah so 927 oziroma 955 bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze randomizirali v razmerju 1:1 na prejetje bodisi 20 mg ofatumumaba s subkutanimi injekcijami enkrat na 4 tedne z začetkom v 4. tednu po začetnem režimu odmerjanja treh odmerkov 20 mg enkrat na teden v prvih 14 dneh (na 1., 7. in 14. dan) ali 14 mg teriflunomida s peroralnimi kapsulami enkrat na dan. Bolniki so prejeli tudi ustrezen placebo, ki je posnemal zdravljenje v drugi študijski skupini, s čimer so zagotovili dvojno slepo zdravljenje (zasnova študije za dvojno prikrito zdravljenje).

Trajanje zdravljenja je bilo variabilno in je bilo za posameznega bolnika odvisno od tega, kdaj je dosegel kriterije za zaključek študije. V obeh študijah skupaj je bilo mediano trajanje zdravljenja 85 tednov, pri tem pa je zdravljenje več kot 96 tednov prejelo 33,0 % bolnikov v skupini z ofatumumabom v primerjavi s 23,2 % bolnikov v skupini s teriflunomidom.

V obeh študijah so bile demografske in izhodiščne karakteristike enakomerno razporejene med študijskima skupinama (glejte preglednico 2). Povprečna starost je bila 38 let, povprečno trajanje bolezni od nastopa prvih simptomov 8,2 leta, povprečna ocena EDSS je bila 2,9. 40 % bolnikov prej še ni prejelo zdravil, ki spreminjajo potek bolezni (DMT - disease-modifying therapy) in 40 % jih je imelo prisotne lezije T1 po okrepitvi z gadolinijem (Gd) na izhodiščnem magnetnoresonančnem (MR) slikanju.

V obeh študijah je bil primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti pogostnost potrjenih zagonov, preračunana na eno leto (letna stopnja zagonov, ARR - annualised relapse rate) na osnovi ocene EDSS. Ključni sekundarni cilji glede učinkovitosti so bili čas do napredovanja invalidnosti na osnovi ocene EDSS (potrjeno po 3 mesecih oziroma po 6 mesecih), opredeljenega z zvišanjem ocene EDSS za $\geq 1,5$, ≥ 1 oziroma $\geq 0,5$ pri bolnikih z izhodiščno oceno EDSS 0, 1 do 5 oziroma $\geq 5,5$. Med drugimi ključnimi sekundarnimi cilji opazovanja so bili še število lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem na eno MR sliko, pogostnost pojavljanja novih ali povečanih lezij T2 in koncentracija lahkkih verig nevofilamentov (NfL – neurofilament light) v serumu. Ključne sekundarne cilje v povezavi z invalidnostjo so ocenjevali z metaanalizo združenih podatkov iz študij ASCLEPIOS (Študije 1 in Študije 2), kot je bilo opredeljeno v protokolih obeh študij.

Preglednica 2 Demografske in izhodiščne karakteristike

Karakteristike	Študija 1 (ASCLEPIOS I)		Študija 2 (ASCLEPIOS II)	
	ofatumumab (n = 465)	teriflunomid (n = 462)	ofatumumab (n = 481)	teriflunomid (n = 474)
starost (povprečje ± standardna deviacija; leta)	39 ± 9	38 ± 9	38 ± 9	38 ± 9
spol (ženski spol; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
trajanje multiple skleroze od postavitve diagnoze (povprečje/mediana; leta)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
predhodno zdravljenje z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
število zagonov v zadnjih 12 mesecih	1,2	1,3	1,3	1,3
ocena EDSS (povprečje/mediana)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
povprečje skupne prostornine lezij T2 (cm ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
bolniki s prisotnimi lezijami T1 Gd+ (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
število lezij T1 Gd+ (povprečje)	1,7	1,2	1,6	1,5

Rezultati za oceno učinkovitosti za obe študiji so prikazani v preglednici 3 in na sliki 1 ter sliki 2.

V obeh študijah faze III je ofatumumab v primerjavi s teriflunomidom omogočil statistično značilno manjšo analizirano stopnjo zagonov, in sicer za 50,5 % oziroma za 58,4 %.

Vnaprej opredeljena metaanaliza združenih podatkov je pokazala, da je ofatumumab v primerjavi s teriflunomidom znatno zmanjšal tveganje za potrjeno napredovanje invalidnosti (CDP - confirmed disability progression) po 3 mesecih za 34,3 % in zmanjšal tveganje za potrjeno napredovanje invalidnosti po 6 mesecih za 32,4 % (glejte sliko 1).

Ofatumumab je v primerjavi s teriflunomidom znatno zmanjšal število lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem za 95,9 % in zmanjšal pogostnost pojavljanja novih ali povečanih lezij T2 za 83,5 % (navedeni vrednosti predstavljata povprečje zmanjšanja za obe študiji skupaj).

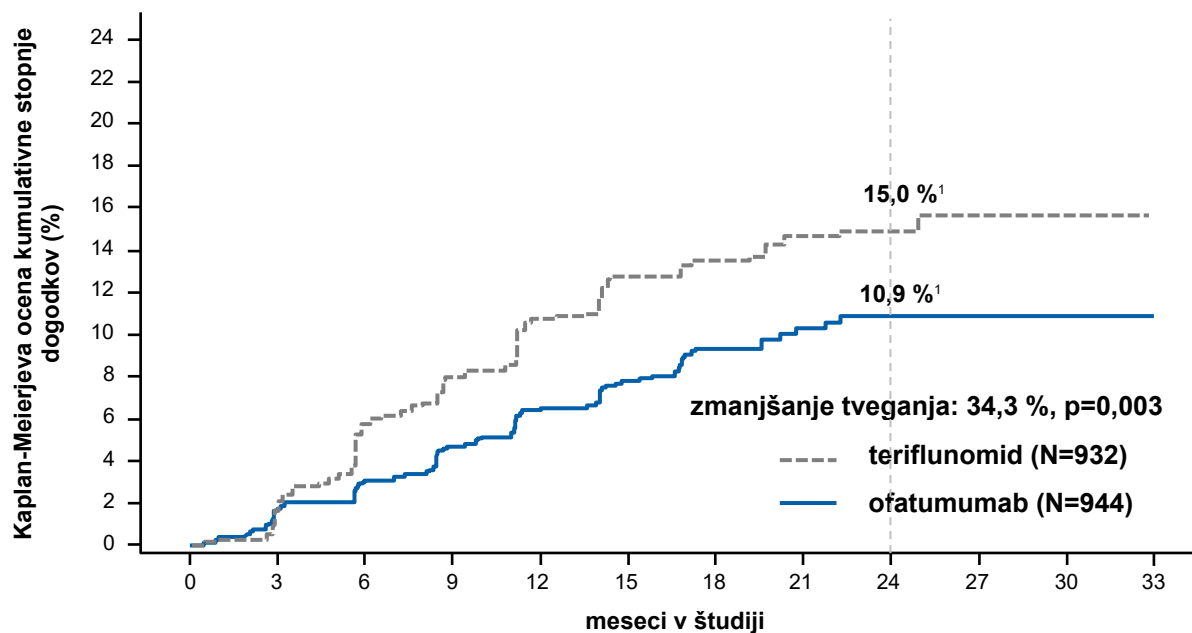
Ofatumumab je v primerjavi s teriflunomidom znatno zmanjšal koncentracije NfL od prve ocene pri 3 mesecih (glejte preglednico 3 in sliko 2).

Podoben učinek ofatumumaba na ključne rezultate za oceno učinkovitosti v primerjavi s teriflunomidom so opazili v obeh študijah faze III v vseh eksploratornih podskupinah glede na spol, starost, telesno maso, predhodno zdravljenje z ne-steroidnimi zdravili za multiplo sklerozo in glede na izhodiščni status invalidnosti ter aktivnost bolezni.

Preglednica 3 Pregled ključnih rezultatov študij faze III z bolniki z recidivnimi oblikami multiple skleroze

Cilji opazovanja	Študija 1 (ASCLEPIOS I)		Študija 2 (ASCLEPIOS II)	
	ofatumumab 20 mg (n = 465)	teriflunomid 14 mg (n = 462)	ofatumumab 20 mg (n = 481)	teriflunomid 14 mg (n = 474)
Cilji opazovanja po podatkih posameznih študij				
letna stopnja zagonov (ARR) (primarni cilj opazovanja) ¹ zmanjšanje stopnje	0,11	0,22	0,10	0,25
	50,5 % (p < 0,001)		58,4 % (p < 0,001)	
povprečno število lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem na eno MR slikanje relativno zmanjšanje	0,0115	0,4555	0,0317	0,5172
	97,5 % (p < 0,001)		93,9 % (p < 0,001)	
število novih ali povečanih lezij T2 na leto relativno zmanjšanje	0,72	4,00	0,64	4,16
	81,9 % (p < 0,001)		84,6 % (p < 0,001)	
NfL pri 3 mesecih (pg/ml) relativno zmanjšanje	8,80	9,41	8,92	10,02
	7 % (p=0,011)		11 % (p<0,001)	
Cilji opazovanja na osnovi vnaprej opredeljene metaanalize				
delež bolnikov s potrjenim napredovanjem invalidnosti po 3 mesecih ² zmanjšanje tveganja	10,9 % z ofatumumabom v primerjavi s 15,0 % s teriflunomidom 34,3 % (p = 0,003)			
delež bolnikov s potrjenim napredovanjem invalidnosti po 6 mesecih ² zmanjšanje tveganja	8,1 % z ofatumumabom v primerjavi z 12,0 % s teriflunomidom 32,4 % (p = 0,012)			
¹ potrjeni zagoni (pri katerih pride tudi do klinično pomembne spremembe ocene EDSS).				
² Kaplan-Meierjeva ocena po 24 mesecih: potrjeno napredovanje invalidnosti, po 3 in po 6 mesecih, so ocenjevali s prospektivno načrtovano analizo združenih podatkov obeh študij faze III in je bilo opredeljeno kot klinično pomembno zvišanje ocene EDSS, ki vztraja najmanj 3 oziroma 6 mesecev. Klinično pomembno zvišanje ocene EDSS je opredeljeno kot zvišanje za najmanj 1,5 točke, če je bila izhodiščna ocena EDSS 0, zvišanje za najmanj 1,0 točke, če je bila izhodiščna ocena EDSS 1,0–5,0, in zvišanje za najmanj 0.5 točke, če je bila izhodiščna ocena EDSS 5.5 ali več.				

Slika 1 Čas do prvega potrjenega napredovanja invalidnosti, po 3 mesecih, glede na zdravljenje (združeni podatki študij ASCLEPIOS – Študija 1 in Študija 2, podatki bolnikov za celotno analizo, *full analysis set*)

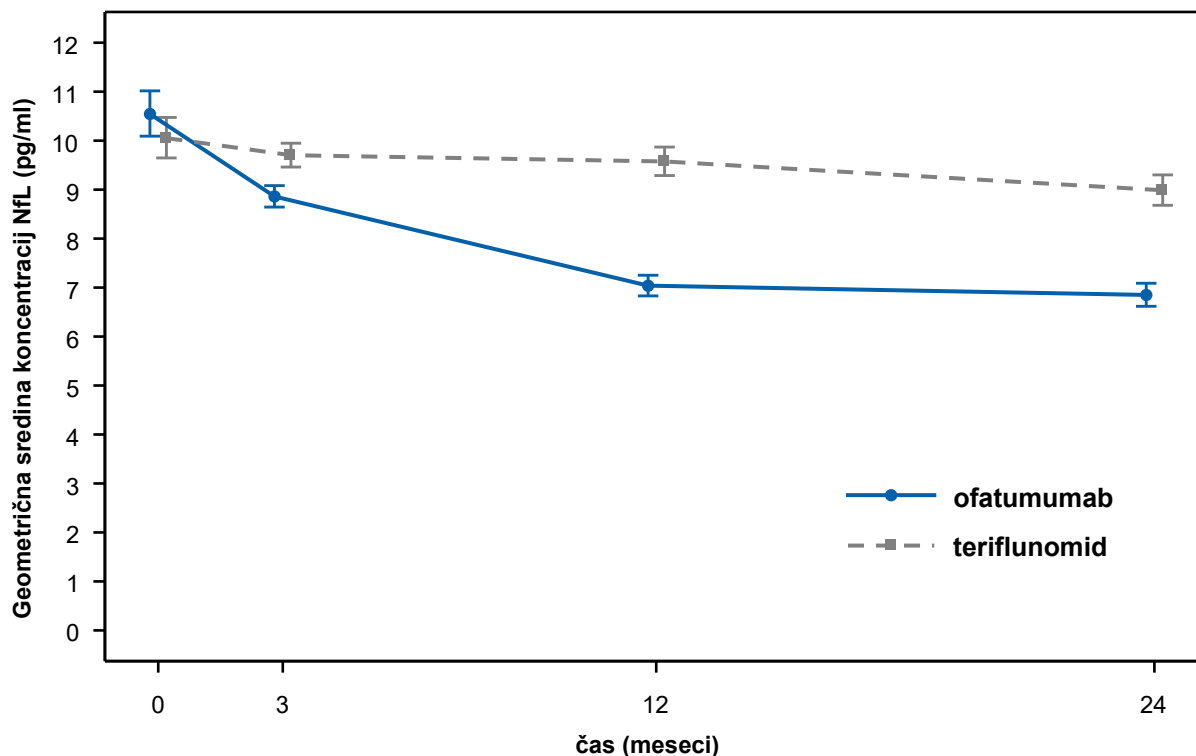


Število bolnikov s tveganjem

ofatumumab	944	908	878	844	810	784	533	319	176	49	1	0
teriflunomid	932	901	841	804	756	718	477	297	146	41	1	0

¹ številki nad krivuljama predstavljata Kaplan-Meierjevi oceni tveganja za dogodek v 24. mesecu (ki je označen z navpično črtkano črto)

Slika 2 Koncentracije NfL v serumu glede na zdravljenje (združeni podatki študij ASCLEPIOS - Študija 1 in Študija 2, podatki bolnikov za celotno analizo, *full analysis set*)



Liniji v vsaki časovni točki predstavljata prilagojene geometrične sredine s 95 % intervalom zaupanja, kar izhaja iz modela odvisnih vzorcev. Izhodiščni geometrični sredini sta izpeljani iz potencirane aritmetične sredine naravnih logaritmov surovih vrednosti koncentracij NfL v serumu.

V študijah faze III je bil delež bolnikov z neželenimi dogodki (83,6 % v primerjavi s 84,2 %) in so bili neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti odmerjanje zdravila, (5,7 % v primerjavi s 5,2 %) v skupinah z ofatumumabom primerljivi kot v skupinah s teriflunomidom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kesimpta za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju ima ofatumumab podaljšan profil sproščanja oziroma absorpcije (T_{max} 4,3 dni) in se pretežno absorbira skozi limfatični sistem.

Subkutani odmerek 20 mg enkrat na mesec povzroči povprečno AUC_{tau} 483 $\mu g \cdot h/ml$ in povprečno C_{max} 1,43 $\mu g/ml$ v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Po večkratnem subkutanem dajanju ofatumumaba v odmerku 20 mg je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ocenjen na 5,42 litra.

Biotransformacija

Ofatumumab je beljakovina, katere pričakovana presnovna pot je razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisline s povsod prisotnimi proteolitičnimi encimi.

Izločanje

Ofatumumab se izloča po dveh poteh: po ciljno odvisni poti, posredovani s tarčnimi celicami, pri kateri gre za vezavo na celice B, in po ciljno neodvisni poti, posredovani z nespecifično endocitozo, kateri sledi znotrajcelični katabolizem, tako kot pri drugih molekulah IgG. Zaradi celic B, ki so prisotne ob izhodišču, je na začetku zdravljenja delež izločanja ofatumumaba s posredovanjem tarčnih celic večji. Odmerjanje ofatumumaba povzroči precejšnje zmanjšanje števila celic B, čemur sledi zmanjšanje celotnega očistka.

Po večkratnem subkutanem dajanju ofatumumaba v odmerku 20 mg je bil razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja ocenjen na približno 16 dni.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ofatumumaba je nelinearna zaradi očistka ofatumumaba, ki se zmanjšuje s časom.

Posebne skupine bolnikov

Odrasli, stari več kot 55 let

Zaradi omejenega obsega kliničnih izkušenj niso izvajali posebnih farmakokinetičnih študij uporabe ofatumumaba pri bolnikih, starih več kot 55 let (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Za raziskovanje farmakokinetike ofatumumaba pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 18 let, niso opravili nobenih študij.

Spol

Navzkrižna populacijska analiza je pokazala skromen vpliv (12 %) spola na centralni volumen porazdelitve ofatumumaba; pri ženskah so ugotovili večji vrednosti C_{max} in AUC (48 % bolnikov v tej analizi je bilo moških in 52 % žensk). Ti vplivi ne veljajo za klinično pomembne in zaradi njih ni priporočeno posebno prilagajanje odmerka.

Telesna masa

Na osnovi rezultatov navzkrižne populacijske analize je bila telesna masa opredeljena kot sospremenljivka izpostavljenosti (C_{max} in AUC) ofatumumabu pri osebah z recidivnimi oblikami multiple skleroze. Telesna masa pa ni vplivala na merila za oceno varnosti in učinkovitosti, ki so jih ocenjevali v kliničnih študijah, zato prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Okvara ledvic

Posebnih študij uporabe ofatumumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali.

Bolniki z blago okvaro ledvic so bili vključeni v klinične študije. Pri bolnikih z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih izkušenj. Ker pa se ofatumumab ne izloča z urinom, ni pričakovati, da bi bilo bolnikom z okvaro ledvic treba prilagajati odmerjanje.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli nobene študije uporabe ofatumumaba.

Ker je obseg jetrnega metabolizma monoklonskih protiteles, kot je ofatumumab, zanemarljiv, okvara jeter predvidoma ne vpliva na farmakokinetiko ofatumumaba. Iz tega razloga ni pričakovati, da bi bilo bolnikom z okvaro jeter treba prilagajati odmerjanje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, kar vključuje cilje opazovanja farmakološke varnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij kancerogenosti in genotoksičnosti z ofatumumabom niso opravili. Ne pričakuje se, da bi ofatumumab, kot protitelo vstopalo v interakcije neposredno z DNA.

Rezultati študij embriofetalnega razvoja in izboljšanih študij prenatalnega/postnatalnega razvoja (ePPND - enhanced pre/post-natal development studies) na opicah kažejo, da izpostavljenost ofatumumabu, ki so ga dajali intravensko v času gestacije, ni povzročala toksičnosti za mater ali teratogenosti in ni škodljivo vplivala na embriofetalni ter prenatalni/postnatalni razvoj.

V teh študijah so ugotovili prisotnost ofatumumaba v krvi plodov in mladičev, s čimer so potrdili prehajanje placentarne bariere in izpostavljenost ofatumumabu pri plodu, ki vztraja tudi postnatalno (dolga razpolovna doba monoklonskega protitelesa). Izpostavljenost ofatumumabu v času gestacije je pri materah, njihovih plodih in mladičih povzročila pričakovano zmanjšanje števila celic B s prisotnim antigenom CD20, skupaj z zmanjšanjem mase vranice (brez pripadajočih histoloških sprememb) pri plodih in zmanjšanjem humoralnega imunskega odziva na hemocianin morskega polža (KLH - keyhole limpet haemocyanin) pri mladičih pri visokih odmerkih. Vse te spremembe so bile v 6-mesečnem postnatalnem obdobju reverzibilne. Pri mladičih so pri odmerkih, ki so bili 160-krat višji od terapevtskih (na osnovi AUC), opažali zgodnjo postnatalno umrljivost, do katere je verjetno prišlo zaradi možnih okužb, ki so posledica imunomodulacije. Po podatkih o ravneh odmerjanja brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - no-observed-adverse-effect level) v povezavi s farmakološko aktivnostjo ofatumumaba pri mladičih v študiji ePPND je bil varnostni rob na osnovi AUC najmanj 22-kratnik za izpostavljenost matere pri NOAEL v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh pri odmerjanju terapevtskih odmerkov 20 mg enkrat na mesec.

V posebni študiji vpliva na plodnost pri opicah zdravlilo ni vplivalo na cilje opazovanja za oceno plodnosti pri samcih in samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin
natrijev acetat trihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80 (E 433)
dinatrijev edetat dihidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Če je potrebno, je zdravilo Kesimpta mogoče pustiti izven hladilnika samo enkrat za največ 7 dni pri sobni temperaturi (do 30 °C). Če zdravila Kesimpta v tem času ne uporabite, ga lahko ponovno shranite v hladilnik za največ 7 dni.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Če je potrebno, je zdravilo Kesimpta mogoče pustiti izven hladilnika samo enkrat za največ 7 dni pri sobni temperaturi (do 30 °C). Če zdravila Kesimpta v tem času ne uporabite, ga lahko ponovno shranite v hladilnik za največ 7 dni.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Kesimpta je na voljo v stekleni injekcijski brizgi za enkratno uporabo z iglo iz nerjavnega jekla, z batnim zamaškom in rigidnim zapiralom igle. Injekcijska brizga je opremljena z batom in varnostnim pripomočkom za iglo.

Zdravilo Kesimpta je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 3 napolnjene injekcijske brizge (3 pakiranja po 1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Kesimpta 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Kesimpta je na voljo v stekleni injekcijski brizgi za enkratno uporabo z iglo iz nerjavnega jekla, z batnim zamaškom in rigidnim ščitnikom igle. Injekcijska brizga je sestavljena v avtoinjektor (injekcijski peresnik).

Zdravilo Kesimpta je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo 1 napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 3 napolnjene injekcijske peresnike (3 pakiranja po 1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje z napolnjeno injekcijsko brizgo

Pred injiciranjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vzeti iz hladilnika in jo pustiti približno 15 do 30 minut, da doseže sobno temperaturo. Napolnjeno injekcijsko brizgo je treba do uporabe shranjevati v originalni škatli in pokrovček z igle sneti šele tik pred injiciranjem. Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati skozi pregledno okence. Če tekočina vsebuje vidne delce ali je motna, se napolnjene injekcijske brizge ne sme uporabiti.

Celotna navodila za apliciranje zdravila so podana v Navodilu za uporabo.

Navodila za rokovanje z napolnjenim injekcijskim peresnikom

Pred injiciranjem je treba napolnjen injekcijski peresnik vzeti iz hladilnika in ga pustiti približno 15 do 30 minut, da doseže sobno temperaturo. Napolnjen injekcijski peresnik je treba do uporabe shranjevati v originalni škatli in pokrovček z njega sneti šele tik pred injiciranjem. Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati skozi pregledno okence. Če tekočina vsebuje vidne delce ali je motna, se napolnjenega injekcijskega peresnika ne sme uporabiti.

Celotna navodila za apliciranje zdravila so podana v Navodilu za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1532/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

26. marec 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03. februar 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.