

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Arzerra 1 000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattiliuosta sisältää 20 mg ofatumumabia.

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektioampullo sisältää 100 mg ofatumumabia 5 ml:ssa.

Arzerra 1 000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektioampullo sisältää 1 000 mg ofatumumabia 50 ml:ssa.

Ofatumumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu hiiren solulinjassa (NS0) rekombinantiteknikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,8 mg natriumia 300 mg:n annoksessa ja 116 mg natriumia 1000 mg:n annoksessa ja 232 mg natriumia 2000 mg:n annoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai himmeä, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aiemmin hoitamaton krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Arzerra yhdessä klorambusiilin tai bendamustiinin kanssa on tarkoitettu KLL:n hoitoon aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa ja joille fludarabiinipohjainen hoito ei sovellu.

Uusiutunut krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Arzerra on tarkoitettu yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin kanssa uusiutuneen KLL:n hoitoon aikuispotilailla.

Ks. lisätietoa kohdasta 5.1.

Refraktorinen krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Arzerra on tarkoitettu KLL:n hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat refraktorisia fludarabiinille ja alemtutsumabille.

Määräämisehto

Hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ks. lisätietoa kohdasta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Arzerraa tulee antaa syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Täydellinen elvytysvalmius on oltava heti saatavilla.

Seuranta

Potilaita on tarkoin seurattava ofatumumabi-infuusion aikana infuusioreaktioiden varalta, mukaan lukien sytokiinioreyhyä, erityisesti ensimmäisen infuusion aikana.

Esilääkitys

Potilaille on annettava esilääkityksenä seuraavia lääkevalmisteita 30 minuuttia – 2 tuntia ennen kutakin Arzerra-infuusiota seuraavien annostusohjelmien mukaisesti:

Arzerran esilääkityksprotokolla

	Aiemmin hoitamaton KLL tai uusiutunut KLL		Refraktorinen KLL			
Infuusiokerta	1 ja 2	3 – n*	1 ja 2	3–8	9	10–12
Kortikosteroidi laskimoon (prednisoloni tai vastaava)	50 mg	0 mg – 50 mg**	100 mg	0 mg – 100 mg**	100 mg	50 mg – 100 mg***
Parasetamoli per os	1000 mg					
Antihistamiini per os tai laskimoon	Difenhydramiini 50 mg tai setiritsiini 10 mg (tai vastaava)					

*Enimmillään 13 infuusiota aiemmin hoitamattomilla KLL-potilailla; enimmillään 7 infuusiota uusiutuneessa KLL:ssa

**Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää tai kortikosteroidi voidaan jättää pois myöhempien infuusioiden yhteydessä lääkärin harkinnan mukaan, jos aiemman infuusion / aiempien infuusioiden yhteydessä ei kehittynyt infuusioon liittyvää vaikeaa haittavaikutusta.

***Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää myöhempien infuusioiden yhteydessä lääkärin harkinnan mukaan, jos aiemman infuusion / aiempien infuusioiden yhteydessä ei kehittynyt infuusioon liittyvää vaikeaa haittavaikutusta.

Annoistus

Aiemmin hoitamaton KLL

Aiemmin hoitamattomassa KLL:ssa suositeltu annostus ja antoaikataulu on seuraava:

- Ensimmäinen hoitajakso: 300 mg päivänä 1 ja 1000 mg viikon kuluttua päivänä 8
- Seuraavat hoitajaksot (kunnes paras vaste saavutetaan tai enimmillään 12 hoitajaksoa): 1 000 mg päivänä 1 aina 28 päivän välein.

Kukin hoitajakso kestää 28 päivää laskettuna hoitajakson päivästä 1.

Parhaalla vasteella tarkoitetaan kliinistä vastetta, joka ei enää kolmen lisähoitajakson jälkeen ole parantunut.

Uusiutunut KLL

Uusiutuneessa KLL:ssa suositeltu annostus ja antoaikataulu on seuraava:

- Ensimmäinen hoitajakso: 300 mg päivänä 1 ja 1 000 mg viikon kuluttua päivänä 8
- Seuraavat hoitajaksot (enimmillään yhteensä 6 hoitajakson ajan): 1 000 mg päivänä 1 aina 28 päivän välein.

Kukin hoitajakso kestää 28 päivää laskettuna hoitajakson päivästä 1.

Aiemmin hoitamaton KLL tai uusiutunut KLL

Ensimmäinen infuusio

Ensimmäinen Arzerra-infuusio annetaan alkunopeudella 12 ml/tunnissa. Infuusion aikana nopeutta suurennetaan joka 30. minuutti maksiminopeuteen 400 ml/tunti (ks. kohta 6.6). Jos infuusion aikana havaitaan infuusioon liittyvä haittavaikutus, ks. kohta ”Annoksen sovittaminen ja hoidon uudelleen aloitus infuusioon liittyvien haittavaikutusten jälkeen” jäljempänä.

Seuraavat infuusiot

Jos edeltävä(t) infuusio(t) on annettu loppuun ilman vaikeita infuusioon liittyviä haittavaikutuksia, myöhemmät infuusiot voidaan aloittaa nopeudella 25 ml/tunti, ja infuusiota nopeutetaan joka 30. minuutti maksiminopeuteen 400 ml/tunti (ks. kohta 6.6). Jos infuusion aikana havaitaan infuusioon liittyvä haittavaikutus, ks. kohta ”Annoksen sovittaminen ja hoidon uudelleen aloitus infuusioon liittyvien haittavaikutusten jälkeen” jäljempänä.

Annoksen sovittaminen ja hoidon uudelleen aloitus infuusioon liittyvien haittavaikutusten jälkeen

Lievän tai keskivaikean haittavaikutuksen ilmaantuessa infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan puolella keskeytyshetken infuusionopeudesta, kun potilaan tila on vakaa. Jos infuusionopeutta ei ollut nostettu aloitusnopeudesta 12 ml/h ennen haittavaikutuksesta johtunutta keskeyttämistä, infuusio aloitetaan uudestaan nopeudella 12 ml/h, mikä on tavanomainen infuusion aloitusnopeus. Infuusionopeuden nostamista voidaan jatkaa tavanomaisen käytännön mukaisesti lääkärin harkinnan ja potilaan sietokyvyn mukaan (nopeutta saa enimmillään kaksinkertaistaa 30 minuutin välein).

Jos vaikea haittavaikutus ilmenee, infuusio keskeytetään ja aloitetaan uudestaan nopeudella 12 ml/h, kun potilaan tila on vakaa. Infuusionopeuden nostamista voidaan jatkaa tavanomaisen käytännön mukaisesti lääkärin harkinnan ja potilaan sietokyvyn mukaan (nopeutta ei kuitenkaan saa nostaa useammin kuin 30 minuutin välein).

Arzerra-hoito on lopetettava pysyvästi, jos valmiste aiheuttaa potilaalle anafylaktisen reaktion.

Refraktorinen KLL

Suositusannos ja suositusaikataulu on 12 annosta seuraavasti annettuna:

- 300 mg päivänä 1, minkä jälkeen 1 viikon kuluttua
- 2000 mg viikoittain 7 annoksen ajan (infuusiot 2–8), minkä jälkeen 4–5 viikon kuluttua
- 2000 mg aina 28 vrk välein 4 annoksen ajan (infuusiot 9–12)

Ensimmäinen ja toinen infuusio

Arzerran ensimmäinen ja toinen infuusio annetaan alkunopeudella 12 ml/tunnissa. Infuusion aikana nopeutta suurennetaan joka 30. minuutti maksiminopeuteen 200 ml/tunti (ks. kohta 6.6). Jos infuusion aikana havaitaan infuusioon liittyvä haittavaikutus, ks. kohta ”Annoksen sovittaminen ja hoidon uudelleen aloitus infuusioon liittyvien haittavaikutusten jälkeen” jäljempänä.

Seuraavat infuusiot

Jos edeltävä(t) infuusio(t) on annettu ilman vaikeita infuusioon liittyviä haittavaikutuksia, myöhemmät infuusiot voidaan aloittaa nopeudella 25 ml/tunti. Infuusionopeutta suurennetaan joka 30. minuutti maksiminopeuteen 400 ml/tunti (ks. kohta 6.6). Jos infuusion aikana havaitaan infuusioon liittyvä haittavaikutus, ks. kohta ”Annoksen sovittaminen ja hoidon uudelleen aloitus infuusioon liittyvien haittavaikutusten jälkeen” jäljempänä.

Annoksen sovittaminen ja hoidon uudelleen aloitus infuusioon liittyvien haittavaikutusten jälkeen
Infuusio tulee keskeyttää, jos potilaalle ilmaantuu lieviä tai kohtalaisia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia. Potilaan tilan ollessa vakaa infuusio tulee aloittaa uudelleen nopeudella, joka on puolet keskeytystä edeltäneestä nopeudesta. Jos lääkkeen aiheuttama haittavaikutus johti keskeytykseen ennen kuin infuusionopeutta oli nostettu alkunopeudesta 12 ml/tunti, infuusio tulee aloittaa uudelleen nopeudella 12 ml/tunti, joka on aloitusinfuusion standardinopeus. Infuusionopeutta voidaan edelleen nostaa standardiohjelman, lääkärin harkinnan ja potilaan sietokyvyn mukaan (nopeus voidaan kaksinkertaistaa korkeintaan joka 30. minuutti).

Vaikea lääkkeen aiheuttama haittavaikutus edellyttää, että infuusio keskeytetään ja aloitetaan uudestaan nopeudella 12 ml/tunti, kun potilaan tila on vakaa. Infuusionopeutta voidaan edelleen nostaa standardiohjelman, lääkärin harkinnan ja potilaan sietokyvyn mukaan (nopeutta voidaan suurentaa korkeintaan joka 30. minuutti).

Arzerra-hoito on lopetettava pysyvästi, jos valmiste aiheuttaa potilaalle anafylaktisen reaktion.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Arzerran turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tästä syystä Arzerran käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella.

Iäkkäät

Turvallisuudessa ja tehossa ei ole havaittu merkittäviä, ikään liittyviä eroja (ks. kohta 5.1). Olemassa olevan turvallisuutta ja tehoa koskevan tiedon mukaan annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Arzerralla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulussuodoksen nopeus > 30 ml/min) ei suositella annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Arzerralla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Todennäköisesti maksan vajaatoiminta ei kuitenkaan vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Arzerra annetaan infuusiona laskimoon. Arzerra pitää laimentaa ennen infuusiota. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks otatumumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Laskimoon annettuun ofatumumabiin on liittynyt infuusioon liittyviä reaktioita. Nämä reaktiot saattavat johtaa hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen tai hoidon lopettamiseen. Esilääkitys vähentää infuusioon liittyviä reaktioita, mutta niitä voi silti ilmaantua, erityisesti ensimmäisen infuusion aikana. Infuusioon liittyviä reaktioita voivat olla mm. anafylaktoidiset tapahtumat, bronkospasmi, sydäntapahtumat (esim. sydänlihaskeskemia/infarkti, bradykardia), vilunväristykset/jäykkyys, yskä, sytokiinioireyhtymä, ripuli, hengenahdistus, väsymys, ihon punoitus, hypertensio, hypotensio, pahoinvointi, kipu, keuhkoedeema, kutina, kuume, ihottuma ja urtikaria. Nämä reaktiot voivat harvoin johtaa kuolemaan. Esilääkityksestä huolimatta ofatumumabilla on raportoitu vaikeita reaktioita, sytokiinioireyhtymä mukaan lukien. Vaikean infuusioon liittyvän reaktion ilmaantuessa Arzerra-infuusio on heti lopetettava ja aloitettava potilaan oireenmukainen hoito (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle kehittyy anafylaktinen reaktio, Arzerra-hoito lopetetaan välittömästi ja pysyvästi ja aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito.

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmaantuu lähinnä ensimmäisen infuusion yhteydessä, ja reaktiot näyttävät vähentyvän seuraavilla infuusiokerroilla. Potilaat, joilla on ollut keuhkojen vajaatoiminta, saattavat saada muita useammin keuhkoihin liittyviä komplikaatioita vaikeista reaktioista ja heitä tulee seurata huolellisesti Arzerra-infuusion aikana.

Tuumorilyysisyndrooma

KLL-potilaille saattaa ilmaantua tuumorilyysisyndrooma Arzerra-hoidon aikana.

Tuumorilyysisyndrooman riskitekijöitä ovat suuri kasvainsolumassa, suuri ($\geq 25000/\text{mm}^3$) malignien solujen määrä verenkierrossa, hypovolemia, munuaisten vajaatoiminta, korkea virtsahappopitoisuus ennen hoitoa ja korkea laktatidehydrogenaasipitoisuus. Tuumorilyysisyndrooman hoitoon kuuluvat poikkeavien elektrolyyttiarvojen korjaaminen, munuaisten toiminnan seuranta, nestetasapainon ylläpito ja tukihoidot.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

Kuolemaan johtaneita progressiivisia multifokaalisia leukoencefalopatiatapauksia (PML) on raportoitu KLL-potilailla, joille annettiin sytotoksista lääkettä, mukaan lukien ofatumumabi. PML:a on epäiltävä Arzerraa saavilla potilailla, joille ilmaantuu uusia neurologisia oireita tai jos olemassa olevat neurologiset oireet ja löydökset muuttuvat. Jos PML:a epäillään, Arzerra-hoito on lopetettava ja harkittava neurologista konsultaatiota.

Immunisaatio

Elävien heikennettyjen tai inaktivoitujen rokotteiden turvallisuutta ja kykyä aikaansaada primaarinen tai anamnestinen vaste potilailla, jotka saavat ofatumumabia, ei ole tutkittu. Rokotteen vaste voi olla heikompi potilailla, joiden B-solujen määrä on matala. Suurentuneen infektioriskin takia elävien heikennettyjen rokotteiden antamista ofatumumabihoidon aikana ja sen jälkeen on vältettävä, kunnes B-solujen määrä normalisoituu. Rokotuksen hyödyt ja riskit Arzerra-hoidon aikana on arvioitava.

Hepatiitti B

Hepatiitti B-virus (HBV)-infektio ja infektion reaktivaatio, jotka joissakin tapauksissa ovat johtaneet fulminanttiin hepatiittiin, maksan toiminnan pettämiseen ja kuolemaan, on ilmaantunut potilailla, joita on hoidettu -CD20-kohdennetuilla sytolyttisillä vasta-aineilla, myös Arzerralla. Tapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat hepatiitti B-pinta-antigeeni(HBsAg)-positiivisia, mutta myös potilailla, jotka ovat hepatiitti B ydin-vasta-aine(anti-HBc)-positiivisia mutta HBsAg-negatiivisia. Reaktivaatiota on myös esiintynyt potilailla, jotka näyttäisivät toipuneen hepatiitti B-infektiosta (toisin sanoen HBsAg-negatiiviset, anti-HBc-positiiviset ja hepatiitti B pinta-antigeeni-vasta-aine(anti-HBs)-positiiviset).

HBV-reaktivaatio määritellään voimakkaana HBV-replikaation nousuna, mikä näkyy nopeana HBV DNA-pitoisuuksien nousuna seerumissa tai HBsAg-positiivisuutena henkilöllä, joka aikaisemmin oli HBsAg-negatiivinen ja anti-HBc-positiivinen. HBV-replikaation reaktivaatiota seuraa usein hepatiitti, toisin sanoen transaminaasitasojen nousu ja vaikeissa tapauksissa bilirubiinitasojen nousu, maksan toiminnan pettäminen ja kuolema. Kaikki potilaat tulee seuloa HBV-infektion suhteen mittaamalla HBsAg- ja antiHBc ennen Arzerra-hoidon aloittamista. Hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneitä lääkäreitä tulee konsultoida HBV antiviraalisen hoidon aloituksesta ja seurannasta niiden potilaiden kohdalla, joilla on merkkejä aikaisemmasta hepatiitti B-infektiosta (HBsAg-negatiivisuus, anti-HBc-positiivisuus). Arzerra-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla todetaan samanaikainen hepatiitti B-infektio (HBsAg-positiiviset), ennen kuin infektio on asianmukaisesti hoidettu.

Potilaita, joilla todetaan aikaisempi HBV-infektio, tulee seurata hepatiitin tai HBV-reaktivaation kliinisten ja laboratoriolöydösten varalta Arzerra-hoidon aikana ja 6–12 kuukauden ajan viimeisestä Arzerra-infuusiosta. HBV-reaktivaatiota on raportoitu vielä 12 kuukauden kuluttua hoidon lopetuksesta. HBV-antiviraalisen hoidon lopettamisesta tulee keskustella hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneiden lääkäreiden kanssa.

Arzerra ja mahdollinen samanaikainen kemoterapia tulee heti keskeyttää potilailla, joille ilmaantuu HBV-reaktivaatio Arzerra-hoidon aikana. Asianmukainen hoito aloitetaan heti. Tiedot siitä, voidaanko Arzerra-hoito aloittaa uudelleen turvallisesti potilailla, joilla on ilmaantunut HBV-reaktivaatio, ovat riittämättömät, Arzerra-hoidon uudelleenaloituksesta potilailla, joilla HBV-reaktivaatio on hävinnyt, tulee keskustella hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneiden lääkäreiden kanssa.

Kardiovaskulaariset oireet

Aikaisempi sydänsairaus edellyttää huolellista seurantaa. Arzerra-hoito on keskeytettävä, mikäli potilaalle ilmaantuu vakavia tai henkeä uhkaavia sydämen rytmihäiriöitä.

Toistuvien Arzerra-annosten vaikutusta QT_c-aikaan arvioitiin kolmen avoimen, KLL-potilailla toteutetun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (N = 85). Yhdistetyssä analyysissä havaittiin yli 5 msek:n pidentymistä QT/QT_c-ajan mediaanissa/keskiarvossa. QT_c-ajan keskiarvon huomattavaa muutosta (> 20 msek) ei havaittu. Yhdelläkään potilaalla QT_c ei pidentynyt tasolle > 500 msek. Pitoisuudesta riippuvaa QT_c-ajan pidentymistä ei havaittu. On suositeltavaa, että elektrolyytit, kuten kalium ja magnesium, tutkitaan ennen ofatumumabin antoa ja sen aikana. Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet on korjattava. Ofatumumabin vaikutusta potilaihin, joilla on pidentynyt QT-aika (hankinnainen tai synnynnäinen), ei tunneta.

Suolitukos

Suolitukoksia on raportoitu potilailla, jotka saavat monoklonaalista anti-CD20 vasta-ainehoitoa, ofatumumabi mukaan lukien. Potilaat, jotka tuntevat vatsakipua, erityisesti ofatumumabihoidon alkuvaiheessa, tulee tutkia ja aloittaa asianmukainen hoito.

Laboratoriokokeet

Ofatumumabihoitoon aikana on ilmoitettu sytopenioita, myös pitkittyneitä ja viiveellä alkavia. Täydellinen verenkuva, myös neutrofiili- ja trombosyyttimäärä, on tutkittava säännöllisin väliajoin Arzerra-hoidon aikana ja useammin potilailla, joille kehittyy sytopenia.

Natriumin pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,8 mg natriumia 300 mg:n annoksessa, 116 mg natriumia 1000 mg:n annoksessa ja 232 mg natriumia 2000 mg:n annoksessa. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on suolarajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ofatumumabiin liittyvistä lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista on vain rajallisesti tietoa, mutta kliinisesti merkittäviä interaktioita toisten lääkevalmisteiden kanssa ei ole tiedossa. Ofatumumabilla ei ole havaittu olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia fludarabiinin, syklofosfamidin, bendamustiinin, klorambusiilin eikä klorambusiilin aktiivisen metaboliitin, sinappikaasun fenyylisetaatin, farmakokinetiikkaan.

Ofatumumabi saattaa heikentää elävien heikennettyjen tai inaktivoitujen rokotteiden tehoa. Näiden rokotteiden samanaikaista antoa ofatumumabin kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, rokotuksen riskit ja hyödyt ofatumumabihoitoon aikana tulee arvioida (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ofatumumabi voi aiheuttaa sikiölle B-solukatoa, joten on välttämätöntä käyttää tehokasta ehkäisyä (menetelmiä, joiden raskausprosentti on alle 1 %) Arzerra-hoidon aikana ja ainakin 12 kuukautta viimeisen Arzerra-annoksen jälkeen. Tämän jälkeen hoitavan lääkärin tulee arvioida raskauden suunnittelu suhteessa perussairauteen.

Raskaus

Eläinkoelöydösten ja ofatumumabin vaikutusmekanismin perusteella ofatumumabi voi aiheuttaa sikiölle B-solukatoa (ks. kohta 5.1).

Valmisteen raskausaikaiseen käyttöön liittyvää riskiä ei ole arvioitu riittävässä, hyvin kontrolloiduissa tutkimuksissa. Eläimillä tehdyssä lisääntymistutkimuksissa, joissa ofatumumabia annettiin tiineille apinoille, ei todettu teratogeenisuutta eikä emoon kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ofatumumabia ei pidä antaa raskauden aikana, ellei äidin saamaa hyötyä arvioida suuremmaksi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Jos vastasyntynyt tai imeväinen on altistunut ofatumumabille *in utero*, elävien rokotteiden antoa on vältettävä B-soluarvojen korjautumiseen asti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Arzerra ihmisen äidinmaitoon. Ihmisen IgG:n tiedetään kuitenkin erittyvän ihmisen äidinmaitoon. Ofatumumabin turvallisuutta imetyksen aikana ihmisellä ei tunneta. Ofatumumabin erittymistä äidinmaitoon eläimillä ei ole tutkittu. Julkaistu tieto viittaa siihen, että vastasyntyneen ja imeväisen altistuminen äidinmaidolle ei johda merkittävään äidin vasta-aineiden absorptioon verenkiertoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Imettäminen tulee lopettaa Arzerra-hoidon aikana ja imettämistä tulee välttää 12 kuukautta hoidon päättymisestä.

Hedelmällisyys

Ofatumumabin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Urokseen ja naaraaseen kohdistuvia hedelmällisyystudkimuksia eläimillä ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Arzerran vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Ofatumumabin farmakologisten ominaisuuksien perusteella ei oleteta, että lääke vaikuttaisi näihin toimintoihin haitallisesti. Potilaan kliininen tila ja ofatumumabin haittavaikutukset on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua harkintaa tai motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ofatumumabin kokonaisturvallisuusprofiili KLL:n hoidossa perustuu kliinisiin tutkimuksiin, joihin osallistui 1 168 potilasta (ks. kohta 5.1). Tämä sisältää 643 potilasta, jotka saivat ofatumumabia monoterapiana (uusiutunut tai refraktorinen KLL) sekä 525 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti ofatumumabia ja kemoterapiaa (klorambusiili tai bendamustiini tai fludarabiini ja syklofosfamidi).

Luettelo haittavaikutuksista

Ainoana lääkkeenä ja yhdessä kemoterapian kanssa annetun ofatumumabihoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin ja frekvensseittäin seuraavien määritelmien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<u>Elinryhmät MedDRA-järjestelmän mukaan</u>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	
Infektiot	Alahengitystieinfektiot (mukaan lukien keuhkokuume), ylähengitystieinfektiot	Sepsis (mukaan lukien neutropeeninen sepsis ja septinen shokki), herpesviruksen aiheuttama infektio, virtsatieinfektio	Hepatiitti B -infektio ja sen reaktivaatio, progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia	
Veri ja imukudos	Neutropenia, anemia	Kuumeinen neutropenia, trombosytopenia, leukopenia	Agranulosytoosi, koagulopatia, punasolujen aplasia, lymfositopenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys*	Anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien anafylaktinen shokki)*	
Hermosto		Päänsärky*		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Tuumorilyysisyndrooma	

Sydän		Takykardia*	Bradykardia*	
Verisuonisto		Hypotensio*, hypertensio*		
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Hengenahdistus*, yskä*	Bronkospasmi*, epämiellyttävä tunne rinnassa*, suun ja nielun kipu*, tukkoinen nenä*	Keuhkoedeema*, hypoksia*	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi*, ripuli*		Ohutsuolitukos	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma*	Urtikaria*, kutina*, ihon punoitus*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume*, väsymys*	Sytokiinioireyhty mä*, vilunväristykset (myös jäykkyys)*, runsas hikoilu*		
Vammat ja myrkytykset		Infuusioon liittyvä reaktio*		
*Nämä tapahtumat johtuvat todennäköisesti ofatumumabi-infuusioon liittyvästä reaktiosta ja ilmaantuvat tyypillisesti infuusion aloittamisen jälkeen ja 24 h kuluessa infuusion loppumisesta (ks. kohta 4.4).				

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kun 1 168 potilasta sai ofatumumabia kliinisissä KLL-tutkimuksissa, yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat infuusioreaktiot, joita esiintyi 711 potilaalla (61 %) milloin tahansa hoidon aikana. Suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista oli vaikeusasteeltaan luokkaa 1 tai 2. Potilaista 7 % sai $\geq$ asteen 3 infuusioon liittyvän reaktion milloin tahansa hoidon aikana. Infuusioon liittyvistä reaktioista 2 % johti hoidon lopettamiseen. Kuolemaan johtaneita infuusioon liittyneitä reaktioita ei esiintynyt (ks. kohta 4.4).

Infektiot

Niistä 1 168 potilaasta, jotka saivat ofatumumabia kliinisissä KLL-tutkimuksissa, 682 potilasta (58 %) sai bakteerin, viruksen tai sienen aiheuttaman infektion. 268 potilasta (23 %) 1 168:sta sai $\geq$ asteen 3 infektiota. Potilaista 65 (6 %) 1 168:sta sai kuolemaan johtaneen infektion.

Neutropenia

Niistä 1 168 potilaasta, jotka saivat ofatumumabia kliinisissä tutkimuksissa, 420 potilaalla (36 %) ilmaantui haattatapahtuma, johon liittyi neutrofiilimäärän pieneneminen. 129 potilaalla (11 %) ilmaantui vakava haattatapahtuma, johon liittyi neutrofiilimäärän pieneneminen.

Aiemmin hoitamaton KLL:ää arvioineessa avaintutkimuksessa (OMB110911; 217 potilasta sai ofatumumabia ja klorambusiilia, 227 potilasta sai pelkkää klorambusiilia) raportoitiin pitkittynyttä neutropeniaa (määritelmänä asteen 3 tai 4 neutropenia, joka ei korjaannu 24–42 vuorokauden kuluessa viimeisen tutkimushoitoannoksen jälkeen) 41 potilaalla (9 %) (potilaista 23 [11 %] oli saanut ofatumumabia ja klorambusiilia, kun 18 [8 %] oli saanut pelkkää klorambusiilia). 9 potilaalla (4 %), jotka olivat saaneet ofatumumabia ja klorambusiilia, sekä kolmella potilaalla, jotka olivat saaneet pelkkää klorambusiilia, ilmaantui viiveellä alkanutta neutropeniaa (määritelmänä oli vähintään 42 vuorokautta viimeisen hoitokerran jälkeen alkanut asteen 3 tai 4 neutropenia). Uusiutunutta KLL:ää arvioineessa avaintutkimuksessa (OMB110913; 181 potilasta sai ofatumumabia sekä fludarabiinia ja syklofosfamidia, 178 potilasta sai fludarabiinia ja syklofosfamidia) pitkittynyttä neutropeniaa ilmoitettiin 38 potilaalla (11 %) (18 potilaalla [10 %], jotka saivat ofatumumabia yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin kanssa, verrattuna fludarabiini- ja syklofosfamidiryhmän 20 potilaaseen [11 %]). Viiveellä alkanutta neutropeniaa esiintyi kolmellatoista potilaalla (7 %), jotka saivat ofatumumabia yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin kanssa, sekä 5 potilaalla (3 %), jotka saivat fludarabiinia ja syklofosfamidia.

Sydän ja verisuonisto

Toistuvien Arzerra-annosten vaikutusta QT_c-aikaan arvioitiin kolmen avoimen, KLL-potilailla toteutetun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (N = 85). Yhdistetyssä analyysissä havaittiin yli 5 msek:n pidentymistä QT/QT_c-ajan mediaanissa/keskiarvossa. QT_c-ajan keskiarvon huomattavaa muutosta (> 20 msek) ei havaittu. Yhdelläkään potilaalla QT_c ei pidentynyt tasolle > 500 msek. Pitoisuudesta riippuvaa QT_c-ajan pidentymistä ei havaittu.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, monoklonaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC10

Vaikutusmekanismi

Ofatumumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine (IgG1), joka sitoutuu spesifisesti epitooppiin, joka käsittää sekä pienen että suuren solunulkoisen silmukan CD20-molekyylillä. CD20-molekyylillä on solukalvon läpäisevä fosfoproteiini, jota esiintyy B-lymfosyyteissä pre-B-soluista kypsiin B-soluihin ja B-solukasvaimissa. B-solukasvaimiin kuuluvat KLL, joka yleensä ilmentää vain vähän CD20-molekyylillä, ja non-Hodgkinin lymfoomat, joissa > 90 % kasvaimista ilmentää suuria määriä CD20-molekyylillä. CD20-molekyylillä ei irtoa solun pinnasta eikä se internalisoidu vasta-aineen sitoutuessa siihen.

Oftatumumabin sitoutuminen solukalvon lähellä olevaan CD20-epitooppiin johtaa komplementtijärjestelmän aktivoitumiseen solun pinnalla, mikä puolestaan johtaa komplementista riippuvaan sytotoksisuuteen ja kasvainsolujen tuhoutumiseen. Oftatumumabin on osoitettu indusoivan myös sellaisten solujen hajoamista, joissa on suuret määrät komplementin suojamolekyylejä. Oftatumumabin on myös osoitettu indusoivan solujen tuhoutumista riippumatta siitä onko niiden CD20-pitoisuus suuri tai pieni, sekä indusoivan rituksimabille resistenttien solujen tuhoutumista. Tämän lisäksi oftatumumabin sitoutuminen mahdollistaa luonnollisten tappajasolujen kerääntymisen, mistä seuraa solukuolema vasta-aineista riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perifeeristen B-solujen määrä väheni ensimmäisen oftatumumabi-infuusion jälkeen potilailla, joilla oli hematologinen maligniteetti. Oftatumumabi johtaa kaikilla KLL-potilailla nopeaan ja syvään B-solukatoon sekä monoterapiana että yhdistelmähoidon osana annettaessa.

Kun oftatumumabia annettiin ainoana lääkkeenä potilaille, joilla oli refraktorinen KLL, B-solujen määrä laski 22 % (mediaani) ensimmäisen infuusion jälkeen ja 92 % (mediaani) kahdeksannen viikoittaisen infuusion kohdalla. Useimmilla potilailla perifeeristen B-solujen määrä pysyi alhaisena koko loppuhoidon ajan, ja määrä pysyi lähtötason alapuolella jopa 15 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen vasteen saavuttaneilla potilailla.

Kun oftatumumabia annettiin yhdessä klorambusiilin kanssa aiemmin hoitamattomaa KLL:ää sairastaville potilaille, B-solujen määrä laski ensimmäisen hoitojakson jälkeen 94 % (mediaani) ja ennen kuudetta kuukausittaista hoitojaksoa > 99 % (mediaani). Kun viimeisestä annoksesta oli kulunut 6 kuukautta, B-solumäärä laski > 99 % (mediaani).

Kun oftatumumabia annettiin yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin kanssa uusiutunutta KLL:ää sairastaville potilaille, mediaanivähennys lähtötilanteesta oli ensimmäisen infuusion jälkeen 60 % ja täydellinen B-solukato (100 %) saavutettiin 4 hoitojakson jälkeen.

Immunogeenisuus

Terapeuttisiin proteiineihin, kuten oftatumumabiin, liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus. Yli 1000 potilaan seeruminäytteet koko kliinisessä KLL-tutkimusohjelmassa analysoitiin anti-ofatumumabivasta-aineiden varalta 8 viikon – 2 vuoden pituisten hoitojaksojen aikana ja niiden jälkeen. Oftatumumabihoitoa saaneista KLL-potilaista alle 0,5 %:lle muodostui anti-ofatumumabivasta-aineita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamaton KLL

OMB110911-tutkimuksessa (satunnaistettu, avoin, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus) arvioitiin Arzerran tehoa yhdessä klorambusiilin kanssa verrattuna pelkkään klorambusiiliin 447 potilaalla, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL ja joille fludarabiinipohjainen hoito ei soveltunut (esim. korkean iän tai taustalla olevien sairauksien vuoksi). Näillä potilailla oli aktiivinen tauti ja hoito oli aiheellista. Potilaat saivat joko Arzerraa infuusiona laskimoon kerran kuukaudessa (hoitojakso 1: 300 mg päivänä 1 ja 1000 mg päivänä 8; seuraavat hoitojaksot: 1000 mg 28 vuorokauden välein päivänä 1) yhdessä klorambusiilin kanssa (10 mg/m² suun kautta 28 vuorokauden välein päivinä 1–7) tai pelkkää klorambusiilia (10 mg/m² suun kautta 28 vuorokauden välein päivinä 1–7). Hoidon kesto oli vähintään 3 kuukautta, parhaaseen vasteeseen asti, tai enimmillään 12 hoitojaksoa. Iän mediaani oli 69 v (vaihteluväli: 35–92 v), 27 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita, 63 % oli miehiä ja 89 % valkoihoisia. CIRS-G-pistemäärän (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) mediaani oli 9, ja 31 %:lla potilaista CIRS-G-pisteet olivat > 10. Glomerulussuodosnopeuden (GFR) mediaani Cockcroft–Gaultin kaavalla arvioituna oli 70 ml/min, ja 48 %:lla potilaista glomerulussuodosnopeus oli < 70 ml/min. Tutkimukseen otettujen potilaiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) oli 0–2, ja 91 %:lla ECOG-luokka oli 0 tai 1. Noin 60 % potilaista sai 3–6 Arzerra-hoitojaksoa, ja 32 % sai 7–12 hoitojaksoa. Loppuun suoritettujen hoitojaksojen määrä potilaista kohden oli 6 (mediaani) (Arzerra-kokonaisannos 6300 mg).

Ensisijainen päätetapahtuma oli progressiovapaan elinajan (PFS) mediaani sokkoutetun riippumattoman arviointilautakunnan arvioimana; arvioinnissa käytettiin IWCLL-kongressissa (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia) vuonna 2008 päivitettyjä NCI-WG-suosituksia (National Cancer Institute-sponsored Working Group). Kokonaishoitovasteet (ORR), sisällyttäen täydelliset hoitovasteet (CR), arvioitiin myös riippumattoman arviointilautakunnan toimesta vuoden 2008 IWCLL-suositusten mukaisesti.

Progressiovapaan elinajan mediaani lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi (71 %), kun Arzerraa käytettiin yhdessä klorambusiilin kanssa verrattuna pelkkään klorambusiiliin (riskisuhde: 0,57; 95 % luottamusväli: 0,45–0,72) (ks. taulukko 1 ja kuva 1). Arzerran käytön myötä havaittu progressiovapaaseen elinaikaan liittyvä hyöty havaittiin kaikilla potilailla mukaan lukien potilaat, joiden riskiluokitus oli huono biologisten tekijöiden vuoksi (kuten 17p-deleetio tai 11q-deleetio, mutatoitumaton IGHV, $\beta 2M > 3500$ mikrog/l ja ZAP-70:n ilmentyminen).

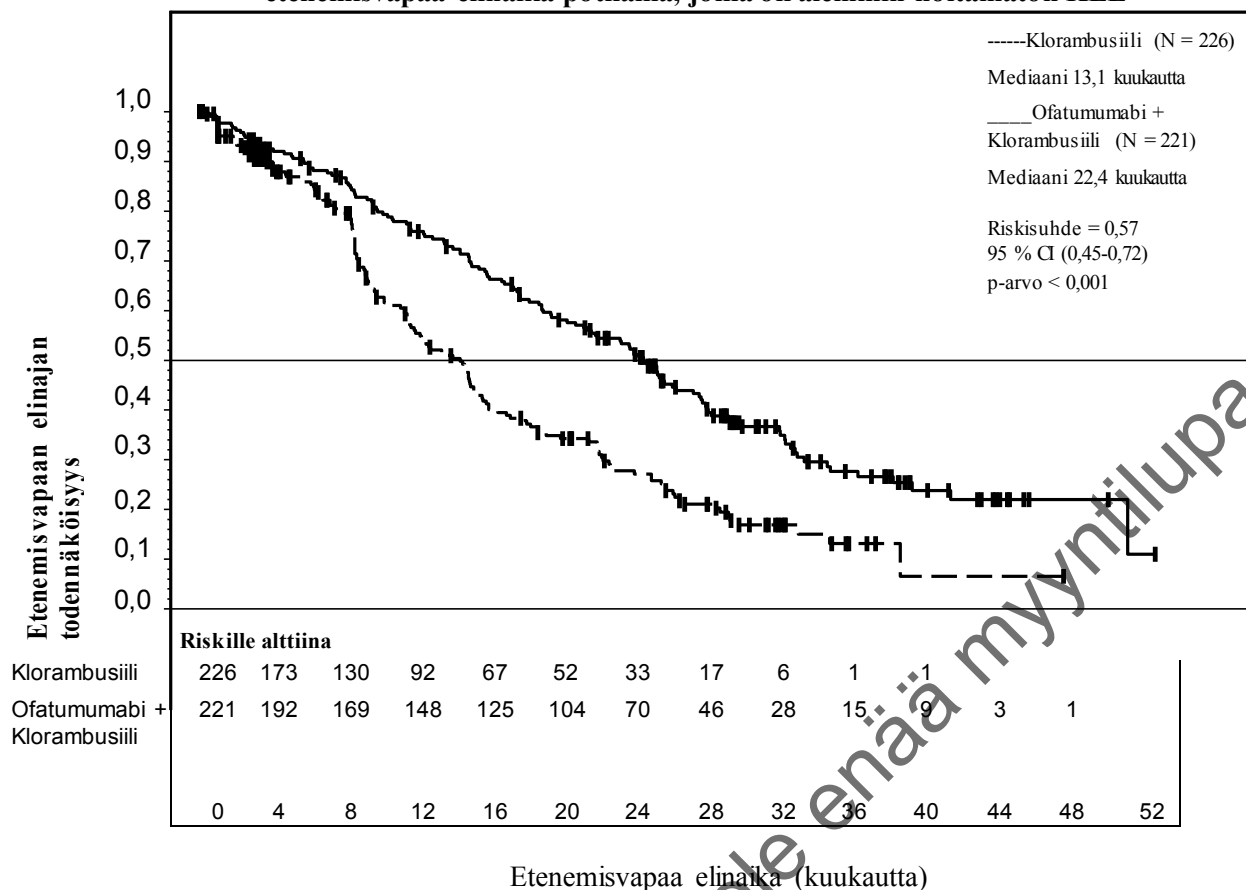
Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Taulukko 1. PFS-ajan yhteenveto, Arzerra yhdessä klorambusiilin kanssa verrattuna klorambusiiliin aiemmin hoitamattomilla KLL-potilailla

Riippumattoman arviointilautakunnan ensisijainen PFS-analyysi ja alaryhmäanalyysit, kk	Klorambusiili (N = 226)	Arzerra ja klorambusiili (N = 221)
Mediaani, kaikki potilaat	13,1	22,4
95 % CI	(10,6–13,8)	(19,0–25,2)
Riskisuhde	0,57 (0,45–0,72)	
p-arvo	p < 0,001	
Ikä ≥ 75 v (n = 119)	12,2	23,8
0–1 taustalla olevaa sairautta (n = 126)	10,9	23,0
Vähintään 2 taustalla olevaa sairautta (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
GFR < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
GFR ≥ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
17p- tai 11q-deleetio (n = 90)	7,9	13,6
Mutatoitunut IGHV (≤ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
Mutatoitumaton IGHV (> 98 %) (n = 227)	14,7	17,3
β2M ≤ 3 500 mikrog/l (n = 109)	13,8	25,5
β2M > 3 500 mikrog/l (n = 322)	11,6	19,6
ZAP-70 positiivinen (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 kohtalainen (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 negatiivinen (n = 100)	13,8	25,6
IGHV mutatoitunut & ZAP-70 negatiivinen (n = 60)	10,5	Ei saavutettu
IGHV mutatoitunut & ZAP-70 positiivinen (n = 35)	7,9	27,2
IGHV mutatoitumaton & ZAP-70 negatiivinen (n = 27)	16,7	16,2
IGHV mutatoitumaton & ZAP-70 positiivinen (n = 122)	11,2	16,2
Lyhenteet: β2M = beeta-2-mikroglobuliini, CI = luottamusväli, CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, GFR = glomerulussuodosnopeus, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group -luokitus, IGHV = immunoglobuliinin raskasketjun vaihteleva osa, KLL = krooninen lymfaattinen leukemia, N = määrä, PFS = progressiovapaa elinaika, ZAP-70 = ZAP-70-proteiini-tyrosiini-kinaasi.		

Heterogeenisestä ei-valkoihoisesta populaatiosta ja potilaista, joiden ECOG-toimintakykyluokka on 2, on saatavilla rajallisesti tietoa.

Kuva 1. Kaplan-Meier -estimaatit, riippumattoman arviointilautakunnan arvioima etenemisvapaa elinaika potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL



Taulukko 2. Toissijaisten päätetapahtumien yhteenveto, Arzerra yhdessä klorambusiilin kanssa verrattuna klorambusiiliin aiemmin hoitamattomilla KLL-potilailla

Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima toissijainen päätetapahtuma	Klorambusiili (N = 226)	Arzerra ja klorambusiili (N = 221)
ORR (%)	69	82
95 % CI	(62,1–74,6)	(76,7–87,1)
p-arvo	p < 0,001	
CR (%)	1	12
CR, minimaalinen jäännöstauti negatiivinen (%CR-vasteesta)	0	37
Vasteen keston mediaani, kaikki potilaat, kuukautta	13,2	22,1
95 % CI	(10,8–16,4)	(19,1–24,6)
p-arvo	p < 0,001	
Lyhenteet: CI = luottamusväli, CR = täydellinen hoitovaste, KLL = krooninen lymfaattinen leukemia, N = määrä, ORR =kokonaishoitovaste		

OMB115991-tutkimuksessa arvioitiin Arzerran tehoa yhdessä bendamustiinin kanssa 44:llä aiemmin hoitamattomalla KLL-potilaalla, joille fludarabiinipohjainen hoito ei soveltunut. Potilaat saivat Arzerraa kuukausittaisina infuusioina laskimoon (1. hoitojakso: 300 mg päivänä 1 ja 1000 mg päivänä 8; seuraavat hoitojaksot: 1000 mg 28 vuorokauden välein päivänä 1) yhdessä laskimoon annetun bendamustiinin (90 mg/m², 28 vuorokauden välein päivinä 1 ja 2) kanssa. Potilaat saivat enintään 6 hoitojaksoa. Loppuun suoritettujen hoitojaksojen määrä potilasta kohden oli 6 (mediaani) (Arzerra-kokonaisannos 6300 mg).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaishoitovaste (ORR) tutkijan arvioimana vuoden 2008 IWCLL-suositusten mukaisesti.

Tutkimustulokset osoittivat, että Arzerra yhdessä bendamustiinin kanssa on tehokas hoito; ORR oli 95 % (95 % CI: 85–99) ja CR 43 %. Yli puolet (56 %) täydellisen hoitovasteen (CR) saavuttaneista potilaista olivat minimaaliseen jäännöstaudin (MRD, minimal residual disease) suhteen negatiivisia tutkimushoidon loppumisen jälkeen.

Arzerraa yhdistettynä bendamustiiniin tai klorambusiiliin ei ole verrattu rituksimabia sisältäviin hoitoihin, kuten rituksimabiin yhdistettynä klorambusiiliin. Näin ollen näiden uusien kombinaatiohoitojen hyöty rituksimabia sisältäviin hoitoihin nähden on tuntematon.

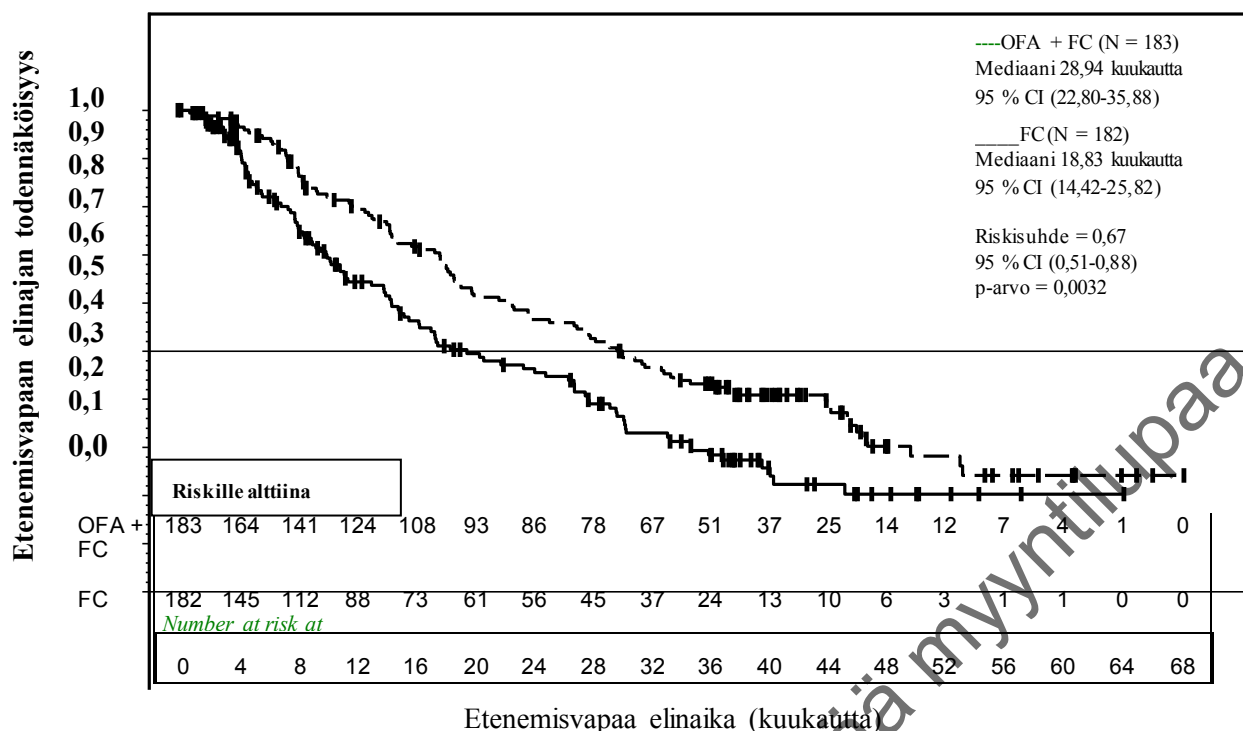
Uusiutunut KLL

OMB110913-tutkimuksessa (satunnaistettu, avoin, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskus-tutkimus) arvioitiin ofatumumabin tehoa yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin kanssa verrattuna fludarabiiniin ja syklofosfamidiin 365 potilaalla, joilla oli uusiutunut KLL. Potilaat olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa KLL-hoitoa ja saavuttaneet täydellisen tai osittaisen remission/vasteen, mutta aikaisintaan kuuden kuukauden kuluttua oli havaittu näyttöä sairauden etenemisestä. Lähtötilanteen tautipiirteet ja ennustetekijät olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä ja edustivat hyvin uusiutunutta KLL:aa sairastavaa populaatiota. Potilaiden mediaani-ikä oli 61 v (vaihteluväli: 32–90 v; 7 % oli vähintään 75-vuotiaita), 60 % potilaista oli miehiä, ja Binet'n luokitus oli 16 %:lla potilaista A, 55 %:lla B ja 28 %:lla C. Valtaosa potilaista (81 %) oli saanut 1–2 aiemmassa linjassa hoitoa (näistä noin 50 % oli saanut 1 aiemman hoidon), ja 21 % potilaista oli saanut aiemmin rituksimabia. CIRS-pisteiden mediaani oli 7 (vaihteluväli: 4–17), 36 %:lla potilaista kreatiniinipuhdistuma oli < 70 ml/min, ja 93 %:lla potilaista ECOG-luokka oli 0 tai 1. Heterogeenisestä ei-valkoihoisesta populaatiosta ja potilaista, joiden ECOG-toimintakykyluokka on 2, on saatavilla rajallisesti tietoa.

Potilaat saivat ofatumumabia laskimoon annettuina infusioina (hoitojaksossa 1: 300 mg päivänä 1 ja 1 000 mg päivänä 8; myöhemmissä hoitojaksoissa 1 000 mg päivänä 1 aina 28 päivän välein). Noin 90 % potilaista sai 3–6 ofatumumabihoitojaksoa, ja 66 % suoritti loppuun 6 hoitojaksoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton arviointikomitea (IRC) käyttäen päivitettyjä NCI-WG-suosituksia (National Cancer Institute-sponsored Working Group, 2008). Ofatumumabia yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin kanssa saaneessa ryhmässä (OFA+FC) etenemisvapaa elinaika oli pidempi kuin fludarabiini-syklofosfamidiryhmässä (FC) (28,9 kk vs 18,8 kk; riskisuhde (HR): 0,67; 95 % lv: 0,51–0,88, $p = 0,0032$). Etenemisvapaan elinajan mediaani siis piteni 10 kk (ks. kuva 2). Paikallisesti (tutkijan toimesta) arvioitu etenemisvapaa elinaika vastasi ensisijaista päätetapahtumaa. Sen perusteella etenemisvapaan elinajan mediaani piteni n. 11 kk (OFA+FC-ryhmässä 27,2 kk vs FC-ryhmässä 16,8 kk; HR = 0,66 (95 % lv: 0,51–0,85; $p = 0,0009$).

Kuva 2 Etenemisvapaan elinajan Kaplan-Meier -estimaatit uusiutuneessa KLL:ssa



Riippumaton arviointilautakunta arvioi myös kokonaisvasteprocentin (ORR) vuoden 2008 NCI-WG-suositusten mukaisesti. Kokonaisvasteprocentti oli OFA+FC-ryhmässä suurempi kuin FC-ryhmässä (84 % vs 68 %, $p = 0,0003$). Mediaaniaika seuraavaan hoitoon oli OFA+FC-ryhmässä pidempi kuin FC-ryhmässä (48,1 kk vs 40,1 kk; HR: 0,73; 95 % lv: 0,51–1,05). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli OFA+FC-ryhmässä pidempi kuin FC-ryhmässä (42,1 kk vs 26,8 kk; HR: 0,63; 95 % lv: 0,45–0,87).

Kun seuranta-ajan mediaani oli noin 34 kk, raportoitiin OFA+FC-ryhmässä 67 kuolemaa (37 %) ja FC-ryhmässä 69 kuolemaa (38 %). Kokonaiselossaolon tulosten riskisuhde oli 0,78 (OFA+FC-ryhmässä 56,4 kk vs FC-ryhmässä 45,8 kk; 95 % lv: 0,56–1,09; $p = 0,1410$).

Refraktorinen KLL

Arzerraa annettiin monoterapiana 223 potilaalle, joilla oli refraktorinen KLL (Hx-CD20-406-tutkimus). Potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 41 – 87 vuotta). Valtaosa oli miehiä (73 %) ja valkoihoisia (96 %). Potilaat olivat saaneet 5 aikaisempaa hoitoa (mediaani), mukaan lukien rituksimabi (57 %). Näistä 223 potilaasta 95 oli refraktorisia fludarabiinille ja alemtutsumabilille (potilaat, jotka eivät saavuttaneet vähintään osittaista vastetta fludarabiinille tai alemtutsumabilille tai potilaat, joilla tauti eteni 6 kuukauden sisällä viimeisestä fludarabiini- tai alemtutsumabiannoksesta). Lähtötilanteen sytogeneettisen tutkimuksen (FISH) tulos oli käytettävissä 209 potilaalta. 36 potilaalla oli normaali karotyyppi ja kromosomipoikkeamia todettiin 174 potilaalla; 17p deleetio oli 47 potilaalla, 11q deleetio oli 73 potilaalla, 12q trisomia oli 23 potilaalla ja 13q deleetio oli ainoana poikkeamana 31 potilaalla.

Kokonaishoitovaste (ORR) oli 49 % potilailla, jotka olivat refraktorisia fludarabiinille ja alemtutsumabilille (ks. taulukko 3: yhteenveto tutkimuksen tehoa kuvaavista tiedoista). Aiemmin rituksimabihoitoa joko monoterapiana tai yhdistettynä muihin lääkeaineisiin saaneet potilaat reagoivat Arzerra-hoitoon yhtä usein kuin potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet rituksimabihoitoa.

Taulukko 3. Yhteenveto Arzerran aikaansaamista vasteista potilailla, joilla on refraktorinen KLL

(Ensisijainen) päätetapahtuma ¹	Fludarabiinille ja alemtutsumabille refraktoriset n = 95
Vasteiden kokonaismäärä Hoitoon reagoineet, n (%) 95,3 % CI (%)	47 (49) 39,60
Vaste potilailla, jotka aikaisemmin olivat saaneet rituksimabihoitoa Hoitoon reagoineet, n (%) 95 % CI (%)	25/56 (45) 31,59
Vaste potilailla, joilla oli kromosomipoikkeama 17p deleetio Hoitoon reagoineet, n (%) 95 % CI (%) 11q deleetio Hoitoon reagoineet, n (%) 95 % CI (%)	10/27 (37) 19,58 15/32 (47) 29,65
Kokonaiselossaoloaika (mediaani) Kuukausia 95 % CI	13,9 9,9, 18,6
Progressiivapaa elinaika Kuukausia 95 % CI	4,6 3,9, 6,3
Vasteen kesto (mediaani) Kuukausia 95 % CI	5,5 3,7, 7,2
Aika seuraavaan KLL:n hoitoon (mediaani) Kuukausia 95 % CI	8,5 7,2, 9,9
¹ Vasteiden kokonaismäärää arvioi Itsenäisen Vastekomitea (Independent Response Committee) käyttäen NCI-WG-työryhmän vuoden 1996 KLL-ohjeita	

Parannusta havaittiin myös tiettyissä NCI-WG:n vastetta mittaavissa komponenteissa. Parannus liittyi yleisoireisiin, lymfadenopatiaan, organomegaliaan tai sytopeniaan (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Yhteenveto vähintään 2 kuukautta kestäneestä kliinisestä kohenemisesta potilailla, joilla oli refraktorinen KLL ja lähtötilanteessa normaalista poikkeavia löydöksiä

Tehon mittari tai hematologinen parametri ^a	Potilaat, joilla havaittiin parannusta/joilla oli lähtötilanteessa normaalista poikkeavia löydöksiä (%)
	Fludarabiinille ja alemtutsumabilille refraktoriset
Lymfosyyttien määrä ≥ 50 % lasku Normalisoituminen (≤ 4x10 ⁹ /l)	49/71 (69) 36/71 (51)
Yleisoireiden täydellinen häviäminen ^b	21/47 (45)
Lymfadenopatia ^c ≥50 % vähenemä Täydellinen vaste	51/88 (58) 17/88 (19)
Suurentunut perna ≥50 % vähenemä Täydellinen vaste	27/47 (57) 23/47 (49)
Suurentunut maksa ≥50 % vähenemä Täydellinen vaste	14/24 (58) 11/24 (46)
Hemoglobiini < 110 g/l lähtötilanteessa, ja nousu arvoon > 110 g/l myöhemmin	12/49 (24)
Trombosyyttien määrä ≤ 100x10 ⁹ /l lähtötilanteessa, ja nousu > 50 % tai arvoon > 100x10 ⁹ /l myöhemmin	19/50 (38)
Neutrofiilit < 1x10 ⁹ /l lähtötilanteessa, ja nousu arvoon ≥ 1,5x10 ⁹ /l	1/17 (6)
^a Poissulkien ensimmäiseen verensiirtoon, erytropoietiinihoitoon tai kasvutekijähoitoon liittyvät käynnit. Niiden potilaiden osalta, joilla lähtötilanteen tiedot puuttuivat, käytettiin viimeisintä seulontatietoa/tutkimussuunnitelmaan kuulumatonta tietoa lähtötilanteen arvoina. ^b Yleisoireiden (kuume, yöhikoilu, väsymys, painon lasku) täydellinen häviäminen määriteltiin oireiden esiintymisellä lähtötilanteessa ja oireiden puuttumisella arviointihetkellä. ^c Lymfadenopatia mitattuna suurimpien imusolmukkeiden halkaisijan summana (SDP). Imusolmukkeet tutkittiin palpoinalla.	

Arzerraa annettiin myös ryhmälle potilaita (N = 112), joilla oli massiivisesti suurentuneita imusolmukkeita (vähintään yksi imusolmuke > 5 cm) ja jotka olivat refraktorisia fludarabiinille. Tässä ryhmässä ORR oli 43 % (95,3 % CI: 33, 53). Progressiovapaa elinaika oli 5,5 kuukautta (mediaani, 95 % CI: 4,6, 6,4) ja kokonaiselossaoloaika (mediaani) oli 17,4 kuukautta (95 % CI: 15,0, 24,0). Vaste oli 38 % (95 % CI: 23, 61) potilailla, jotka aikaisemmin olivat saaneet rituksimabihoitoa. Edellä esitettyjen tehon päätetapahtumien ja hematologisten parametrien avulla mitattuna nämä potilaat kokivat myös vastaavaa kliinistä paranemista kuin fludarabiinille ja alemtutsumabilille refraktoriset potilaat.

Arzerralla hoidettiin lisäksi ryhmä potilaita (N=16), jotka eivät sietäneet fludarabiinia tai joille se ei sopinut ja/tai jotka eivät sietäneet alemtutsumabia. Tässä ryhmässä kokonaisvaste oli 63 % (95,3 % CI: 35, 85).

Avoin, satunnaistettu, kaksisaarainen tutkimus (OMB114242) suoritettiin KLL-potilailla (N=122), joilla oli massiivinen tuumorimassa, jotka olivat refraktorisia fludarabiinille, ja joilla vähintään kaksi aikaisempaa hoitoa olivat pettäneet. Tutkimuksessa verrattiin Arzerraa monoterapiana (N=79) lääkärin valitsemaan hoitoon (n=43). Tilastollisesti merkitsevää eroa ensisijaisessa päätetapahtumassa, riippumattoman arviointilautakunnan arvioimassa progressiovapaassa elinajassa (PFS) ei havaittu (5,4 vs 3,6 kuukautta, HR=0,79, p=0,27). Arzerra-monoterapia hoitohaaran PFS oli verrattavissa tutkimuksen Hx-CD20-406 tuloksiin Arzerra-monoterapiaa saaneilla.

Annoshakututkimus (Hx-CD20-402) suoritettiin 33 potilaalla, joilla oli uusiutunut tai refraktorinen KLL. Potilaiden mediaani-ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 27 – 82 vuotta). Valtaosa potilaista oli miehiä (58 %) ja kaikki olivat valkoihaisia. Arzerra-hoito (annettuna neljänä infuusiona kerran viikossa) johti 50 %:lla potilaista vasteiden kokonaismäärään paranemiseen korkeinta annosta saaneessa ryhmässä (1. annos: 500 mg, 2. annos, 3. annos ja 4. annos 2000 mg). Vasteista 12 oli osittaisia hoitovasteita ja yksi oli nodulaarinen osittainen hoitovaste. Korkeinta annostusta saaneessa ryhmässä progressiovapaa elin aika oli 15,6 viikkoa (mediaani, 95 % CI: 15–22,6) koko ryhmässä ja 23 viikkoa (mediaani, CI: 20–31,4) hoitoon reagoineilla potilailla. Vasteen kesto oli 16 viikkoa (CI: 13–19,) ja aika seuraavaan KLL:n hoitoon oli 52,4 viikkoa (CI: 36,9 – ei arvioitavissa).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Arzerra-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ofatumumabin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen johdonmukainen eri käyttöaiheissa ja sekä monoterapiana että yhdessä fludarabiinin ja syklofosfamidin tai klorambusiilin kanssa käytettäessä. Ofatumumabin farmakokinetiikka oli ei-lineaarinen, mikä johtui sen puhdistuman vähenemisestä ajan mittaan.

Imeytyminen

Arzerra annetaan infuusiona laskimoon, joten imeytymistä ei voi soveltaa.

Jakautuminen

Ofatumumabin jakaantumisilavuus on pieni. V_{ss} vaihteluväli oli 1,7 – 8,1 l, kun mukaan luetaan eri tutkimukset, annostasot ja infuusioiden lukumäärä.

Biotransformaatio

Ofatumumabi on proteiini, jonka metaboliaan odotetusti kuuluu pilkkoutuminen pienempiin peptideihin ja yksittäisiin aminohappoihin elimistön proteolyttisten entsyymien toimesta. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

Eliminaatio

Ofatumumabi eliminoituu kahdella tavalla: kohteesta riippumattoman reitin kautta kuten muutkin IgG-molekyylit ja kohteen kautta välittyvän reitin kautta (sitoutuminen B-soluihin). CD20⁺-solujen määrä laski nopeasti ja säilyi pitkään matalalla ensimmäisen ofatumumabi-infuusion jälkeen. Jäljelle jäi vähäinen määrä CD20⁺-soluja, joihin vasta-aine pystyi sitoutumaan seuraavilla infuusiokerroilla. Tästä syystä ofatumumabin puhdistuma oli pienempi ja $t_{1/2}$ arvot olivat huomattavasti suuremmat myöhemmin annettavien infuusioiden jälkeen kuin ensimmäisen infuusion jälkeen. Toistuvien kerran viikossa annettavien infuusioiden jälkeen ofatumumabin AUC ja C_{max} arvot nousivat enemmän kuin mitä akkumulaatiosta oli odotettavissa (perustuen ensimmäisen infuusion jälkeen kerättyihin tietoihin).

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto ainoana lääkkeenä tai osana yhdistelmähoitoa annetun ofatumumabin tärkeimmistä farmakokinetiikan parametreista.

Taulukko 5 Ofatumumabin farmakokinetiikan parametrit (geometrinen keskiarvo)

Populaatio (hoito)	Antoprotokolla	Hoitojakso ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _½ (vrk)
Refraktorinen KLL (ofatumumabi)	Infuusio 1 (300 mg)	Hoitojakso 1	61,4			
	2000 mg: 8 infuusiota viikoittain, minkä jälkeen 4 infuusiota kerran kuukaudessa	Annos 12	827	166000	12,1	11,5
Aiemmin hoitamattomat potilaat (ofatumumabi + klorambusiili)	Infuusio 1 (300 mg)	Hoitojakso 1	51,8	2620		
	1000 mg infuusiota kerran kuukaudessa	Hoitojakso 4	285	65100	15,4	18,5
Uusiutunut KLL (ofatumumabi + FC)	Infuusio 1 (300 mg)	Hoitojakso 1	61,4	3560		
	1000 mg hoitojakson 1 päivänä 8 ja tämän jälkeen 1000 mg infuusiota kerran kuukaudessa	Hoitojakso 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Hoitojakso, jonka farmakokinetiikan parametrit tässä taulukossa esitetään.

C_{max}: ofatumumabin maksimipitoisuus infuusion lopussa, AUC: ofatumumabialtistus antojakson aikana, CL: ofatumumabin puhdistuma toistuvien annosten jälkeen, T_½: terminaalinen puoliintumisaika

Numerot on pyöristetty kolmen merkitsevän numeron tarkkuuteen.

Erityisryhmät

Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)

Iän ei todettu vaikuttavan merkittävästi ofatumumabin farmakokinetiikkaan, kun eri tutkimuksiin osallistuneiden 21–87-vuotiaiden potilaiden populaation farmakokineettisiä parametreja tutkittiin.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot puuttuvat lapsilta.

Sukupuoli

Sukupuolella oli vähäinen vaikutus (12 %) ofatumumabin sentraaliseen jakautumistilavuuteen analysoitaessa eri tutkimuksiin osallistuneita potilaita. Naisilla todettiin korkeampia C_{max} ja AUC arvoja (tässä analyysissä 48 % potilaista oli miehiä ja 52 % oli naisia), mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä eikä annosta tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Glomerulussuodosnopeus lähtötilanteessa ei vaikuttanut merkittävästi ofatumumabin farmakokinetiikkaan analysoitaessa eri tutkimuksiin osallistuneilta potilaita, joiden laskettu glomerulussuodosnopeus oli 26–287 ml/min. Annoksen muuttamista ei suositella lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulussuodosnopeus > 30 ml/min). Farmakokineettisiä tietoja on saatavilla vain rajoitetusti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min) sairastavien potilaiden osalta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ei ole tutkittu virallisissa tutkimuksissa. IgG1-molekyylit, kuten ofatumumabi, pilkkoutuvat elimistön proteolyyttisten entsyymien toimesta eivätkä nämä prosessit rajoitu maksaan. Tästä syystä muutokset maksan toiminnassa eivät todennäköisesti vaikuta ofatumumabin eliminaatioon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityisiin ihmisiin kohdistuviin vaaroihin.

Laskimoon ja ihon alle annettuna ofatumumabi aiheutti apinoilla odotetusti perifeerisen veren ja imukudoksen B-solujen määrän vähenemisen, johon ei liittynyt toksikologisia löydöksiä. Odotusten mukaisesti keyhole limpet haemocyaninin aiheuttamassa IgG humoraalisessa immuunivasteessa havaittiin pienenemistä. Viivästyneissä yliherkkyyssreaktioissa ei kuitenkaan havaittu vaikutuksia. Muutamalla eläimellä havaittiin punasolujen tuhoutumista, mikä ilmeisesti johtui apinan anti-lääke-vasta-aineiden kiinnittymisestä punasoluihin. Näillä apinoilla havaittiin retikulosyyttien lisääntymistä, mikä sopii luuytimessä tapahtuvaan regeneraatioon.

Kun cynomolgus-apinoille annettiin laskimoon ofatumumabia annoksella 100 mg/kg kerran viikossa raskauden 20.-50. päivinä, ei emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta eikä teratogeenisuutta todettu. Organogeneesin lopussa (tiineyden päivä 48) ofatumumabialtistus (AUC_{inf}) oli 0,46–3,6-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen kahdeksannen infuusion jälkeen ihmisen suurimmilla (2000 mg) suositusannoksilla (MRHD). Ofatumumabin farmakologiseen vaikutukseen liittyvä B-solujen määrän lasku havaittiin raskauden 100. päivänä sikiön napaveressä ja sikiön pernakudoksessa. Pernan paino laski pienen annoksen ryhmässä noin 15 % ja suuren annoksen ryhmässä noin 30 % verrattuna verrokkien arvoihin. Pre- ja postnataalista kehitystä selventäviä tutkimuksia ei ole tehty. Postnataalista toipumista ei näin ollen ole osoitettu.

Genotoksisuustutkimuksia ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty ofatumumabilla, koska se on monoklonaalinen vasta-aine.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Aineosat

Arginiini
Natriumasetaatti (E262)
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Dinatriumedetaatti (E386)
Kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätämiseksi)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Injektiopullo

3 vuotta.

Laimennettu infuusioliuos

Käytönaikaiset säilyvyystutkimukset ovat osoittaneet, että laimennettu infuusioliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 48 tuntia ympäristön lämpötilassa (alle 25 °C).

Mikrobiologisen säilyvyyden kannalta laimennettu lääkevalmiste tulisi käyttää heti. Käyttövalmiin liuoksen säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, jos liuos ei tule heti käyttöön. Liuosta ei normaalisti pidä säilyttää 2-8 °C:ssä pidempään kuin 24 tuntia, ellei käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas injektiopullo (tyypin I lasia), jossa alumiinisuojuus ja bromobutylikumikorkki. Injektiopullossa on 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Arzerra on saatavana 3 injektiopullon pakkauksissa.

Arzerra 1 000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas injektiopullo (tyypin I lasia), jossa bromobutylikumikorkki ja alumiinisuojuus. Injektiopullossa on 50 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Arzerra on saatavana 1 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennus

Arzerra infuusiokonsentraatti, liuosta varten ei sisällä säilöntäainetta. Laimentaminen on siksi suoritettava aseptisesti. Käyttövalmis infuusioliuos on käytettävä 24 tunnin sisällä laimentamisesta. Ellei valmiste tule käyttöön kokonaisuudessaan tässä ajassa, ylimäärä on hävitettävä.

Ennen kuin Arzerra laimennetaan

Tarkista Arzerra konsentraattiliuos mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen laimentamista. Ofatumumabiliuoksen tulee olla väritön tai vaaleankeltainen. Älä käytä Arzerra-konsentraattia, jos havaitset värimuutoksia.

Älä ravista ofatumumabi-injektiopulloa tätä tarkistusta varten.

Miten konsentraattiliuos laimennetaan

Ennen iv-infuusiota Arzerra konsentraattiliuos laimennetaan aseptisesti natriumkloridi-infusionesteeseen, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9 %).

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

300 mg:n annos: Käytä 3 injektiopulloa (kokonaismäärä 15 ml, 5 ml per injektiopullo)

- 1000 ml:n infuusiopussista, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infusionestettä (0,9 %), poistetaan 15 ml. Hävitä poistettu määrä.
- Vedä ruiskuun 5 ml ofatumumabia jokaisesta 3:sta injektiopullost ja ruiskuta liuos 1000 ml:n infuusiopussiin.
- Älä ravista. Sekoita laimennettu liuos varovaisesti kääntelemällä pussia.

Arzerra 1 000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 000 mg:n annos: Käytä 1 injektiopullo (kokonaismäärä 50 ml, 50 ml per injektiopullo)

- 1000 ml:n infuusiopussista, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infusionestettä (0,9 %), poistetaan 50 ml. Hävitä poistettu määrä.
- Vedä ruiskuun 50 ml ofatumumabia injektiopullost ja ruiskuta liuos 1000 ml:n infuusiopussiin.
- Älä ravista. Sekoita laimennettu liuos varovaisesti kääntelemällä pussia.

2 000 mg:n annos: Käytä 2 injektiopulloa (kokonaismäärä 100 ml, 50 ml per injektiopullo)

- 1000 ml:n infuusiopussista, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infusionestettä (0,9 %), poistetaan 100 ml. Hävitä poistettu määrä.
- Vedä ruiskuun 50 ml ofatumumabia molemmista injektiopulloista ja ruiskuta liuos 1000 ml:n infuusiopussiin.
- Älä ravista. Sekoita laimennettu liuos varovaisesti kääntelemällä pussia.

Miten laimennettu liuos annetaan

Arzerraa ei saa antaa paineella eikä iv-boluksena. Anna Arzerra iv-infuusiopumpun avulla.

Infuusio on annettava loppuun 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Ellei valmiste tule käyttöön kokonaisuudessaan tässä ajassa, ylimäärä on hävitettävä.

Arzerraa ei saa sekoittaa eikä antaa infuusiona yhdessä muiden lääkevalmisteiden tai laskimoon annettavien liuosten kanssa. Puhdista linja ennen ja jälkeen laimennetun ofatumumabiliuoksen antamista 9 mg/ml natriumkloridi-infusionesteellä (0,9 %). Tämä varmistaa että sekoittumista ei tapahdu.

Aiemmin hoitamaton KLL ja uusiutunut KLL

Ensimmäinen infuusio annetaan 4,5 tunnin aikana (ks. kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin kautta seuraavan aikataulun mukaisesti:

Jos ensimmäisen infuusion antoon ei liity vaikeita haittavaikutuksia, myöhemmät 1000 mg infuusiota annetaan 4 tunnin aikana (ks. kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin kautta seuraavan aikataulun mukaisesti. Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia havaitaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. lisätietoja kohdasta 4.2).

Infuusioaikataulu

Aika infuusion alusta (min)	Infuusio 1	Myöhemmät infuusiot*
	Infuusionopeus (ml/h)	Infuusionopeus (ml/h)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121–150	200	400
151–180	300	400
180+	400	400

*Jos aiempi infuusio annettiin kokonaan ilman infuusioon liittyviä vaikeita haittavaikutuksia. Jos mitä tahansa infuusioon liittyviä haittoja todetaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Refraktorinen KLL

Ensimmäinen ja toinen infuusio annetaan 6,5 tunnin aikana (ks. kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin avulla seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Jos toinen infuusio on annettu loppuun ilman vaikeita haittavaikutuksia, loput infuusiot (3–12) tulee antaa 4 tunnin aikana (ks. kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin avulla seuraavien ohjeiden mukaisesti. Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia havaitaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. lisätietoja kohdasta 4.2).

Infuusioaikataulu

Aika infuusion alusta (min)	Infuusioiden 1 ja 2	Infuusioiden 3*–12
	Infuusionopeus (ml/h)	Infuusionopeus (ml/h)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121+	200	400

*Jos toinen infuusio annettiin kokonaan ilman infuusioon liittyviä vaikeita haittavaikutuksia. Jos mitä tahansa infuusioon liittyviä haittoja havaitaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutuksen ilmaantuessa infuusionopeutta tulee hidastaa (ks. kohta 4.2).

Hävittäminen

Käyttämättömät lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

EU/1/10/625/001

Arzerra 1 000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

EU/1/10/625/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. helmikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Lonza Biologicals plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Iso-Britannia

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Glaxo Operations UK Ltd
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Iso-Britannia

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Iso-Britannia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ofatumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 20 mg ofatumumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 100 mg ofatumumabia 5 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: arginiini, natriumasetaatti (E262), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433), dinatriumedetaatti (E386), kloorivetyhappo (E507), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/5 ml

3 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.

Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/625/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arzerra 100 mg steriili konsentraatti
ofatumumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA; TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

100 mg/5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Arzerra 1000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ofatumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 20 mg ofatumumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 1000 mg ofatumumabia 50 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: arginiini, natriumasetaatti (E262), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433),
dinatriumedetaatti (E386), kloorivetyhappo (E507), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄT

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1000 mg/50 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.

Ei saa jäätä.

Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/625/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arzerra 1000 mg steriili konsentraatti
ofatumumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA; TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

1000 mg/50 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Arzerra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Arzerra 1000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ofatumumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Arzerra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Arzerraa
3. Miten Arzerra annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arzerran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Arzerra on ja mihin sitä käytetään

Arzerra sisältää ofatumumabia. Vaikuttava aine kuuluu ryhmään lääkkeitä, joita kutsutaan monoklonaalisiksi vasta-aineiksi.

Arzerraa käytetään kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa. KLL on verisyöpä, jossa lymfosyytit (veren valkosoluja) ovat poikkeavia. Lymfosyytit lisääntyvät liian nopeasti ja elävät liian kauan, joten niitä on liikaa sinun verenkiertossasi. Tauti voi myös ilmaantua elimistösi muissa elimissä. Arzerrassa oleva vasta-aine tunnistaa lymfosyyttien pinnassa olevan rakenteen ja saa aikaan lymfosyyttien kuoleman.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Arzerraa

Sinulle ei saa antaa Arzerraa

- jos olet allerginen (yliherkkä) ofatumumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Neuvottele lääkärin kanssa, jos edellä mainittu mahdollisesti koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Arzerraa:

- jos sinulla on ollut **sydänongelmia**
- jos sinulla on **keuhkosairaus**

Neuvottele lääkärin kanssa, jos jokin edellä mainituista mahdollisesti koskee sinua. Ylimääräiset tarkastukset saattavat olla tarpeen Arzerra-hoidon aikana.

Lääkärisi voi tutkia veren elektrolyyttimääriä kuten magnesium- ja kaliummääriä ennen Arzerra-hoitoa ja sen aikana. Lääkärisi saattaa määrätä hoitoa, jos elektrolyyttitasapainossa todetaan häiriö.

Rokottaminen ja Arzerra

Kerro lääkärille tai rokottavalle henkilölle, että saat Arzerra-lääkitystä, jos sinulle annetaan mikä tahansa rokotus. Rokotteen aikaansaama vaste voi olla heikompi ja suoja näin ollen riittämätön.

Hepatiitti B

Hepatiitti B (maksasairaus) on tutkittava ennen Arzerra-hoidon aloittamista. Jos sinulla on ollut hepatiitti B, Arzerra voi aktivoida sen. Lääkäri saattaa hoitaa sinua sopivalla viruslääkkeellä tämän estämiseksi.

Kerro lääkärille ennen kuin saat Arzerraa, jos sinulla on tai sinulla on ollut hepatiitti B.

Infuusion aiheuttamat reaktiot

Tämän lääkeryhmän lääkkeet (monoklonaaliset vasta-aineet) voivat aiheuttaa infuusioreaktioita hoidon aikana. Reaktioiden vähentämiseksi sinulle annetaan antihistamiineja, steroideja tai kipulääkkeitä. Katso myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Jos sinulla mahdollisesti on ollut vastaava reaktio aikaisemmin, kerro siitä lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Arzerraa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) on vakava ja henkeä uhkaava aivosairaus, jota on raportoitu Arzerran kaltaisilla lääkkeillä. **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee muistinmenetystä, ajatusvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näön menetystä. Jos sinulla oli näitä oireita ennen Arzerra-hoitoa, **kerro niissä tapahtuvista muutoksista heti lääkärille**.

Suolitukos

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on ummetusta, vatsan turvotusta tai vatsakipua. Ne voivat olla suolitukoksen oireita etenkin hoidon alkuvaiheissa.

Lapset ja nuoret

Ei tiedetä, toimiiko Arzerra lapsilla ja nuorilla. Tästä syystä Arzerraa ei suositella lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Arzerra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Myös sellaisia lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt tai rohdosvalmisteita.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Arzerraa ei yleensä suositella raskauden aikana.

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärille. Lääkäri arvioi, ovatko Arzerran sinulle tuomat hyödyt suuremmat kuin sikiöön kohdistuvat vaarat, jos sinulle annetaan Arzerraa raskauden aikana.
- Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää, jotta et tulisi raskaaksi Arzerra-hoidon aikana etkä vähintään 12 kuukauden aikana viimeisen Arzerra-annoksen jälkeen. Kysy neuvoa lääkäriltä, jos toivot raskautta tämän ajanjakson jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi Arzerra-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille.

Ei tiedetä, erittyvätkö Arzerran aineosat äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella Arzerra-hoidon aikana eikä 12 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Arzerra ei todennäköisesti vaikuta autolla-ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Arzerra sisältää natriumia

Arzerra sisältää 34,8 mg natriumia 300 mg:n annoksessa, 116 mg natriumia 1000 mg:n annoksessa ja 232 mg natriumia 2000 mg:n annoksessa. Sinun on otettava tämä huomioon, jos sinulla on suolarajoitus.

3. Miten Arzerra annetaan

Kysy infuusiota antavalta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos sinulla on kysymyksiä Arzerran käytöstä.

Tavanomainen annos

Tavanomainen annos on ensimmäisellä infuusiokerralla 300 mg. Seuraavilla infuusiokerroilla tätä annosta nostetaan, yleensä 1000 tai 2000 mg:aan.

Miten Arzerra annetaan

Arzerra annetaan laskimoon (intravenöösi antotapa) tippainfuusiona usean tunnin ajan.

Jos et ole aiemmin saanut mitään lääkettä KLL:n hoitoon, saat enimmillään 13 infuusiota.

Toinen infuusio annetaan 7 vuorokautta ensimmäisen infuusion jälkeen. Seuraavat infusiot annetaan kerran kuukaudessa seuraavan 11 kuukauden aikana.

Jos olet aiemmin saanut jotakin lääkettä KLL:n hoitoon, mutta tauti on uusiutunut, saat enimmillään 7 infuusiota.

Toinen infuusio annetaan 7 vrk ensimmäisen infuusion jälkeen.

Myöhemmät infusiot annetaan kerran kuukaudessa enimmillään 6 kk ajan.

Jos olet aiemmin saanut jotakin lääkettä KLL:n hoitoon, sinulle annetaan yleensä 12 infuusiota.

Infusiot annetaan kerran viikossa kahdeksan ensimmäisen viikon aikana. Tätä seuraa 4-5 viikon tauko. Loput infusiot annetaan kerran kuukaudessa seuraavan 4 kuukauden aikana.

Ennen jokaista infuusiota annettavat lääkkeet

Ennen jokaista Arzerra-infuusiota sinulle annetaan **esilääkitystä**. Esilääkitys auttaa vähentämään infuusion aiheuttamia reaktioita. Esilääkityksenä annetaan antihistamiineja, steroideja ja kipulääkkeitä. Terveystilaasi seurataan tarkoin ja sinulle annetaan hoitoa, jos reaktioita ilmenee.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Tämän lääkeriikmäh lääkkeet (monoklonaaliset vasta-aineet) voivat aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat olla vaikeita ja voivat johtaa kuolemaan. Niitä ilmaantuu todennäköisimmin ensimmäisellä infuusiokerralla.

Hyvin yleiset infuusioon liittyvän reaktion oireet (näitä voi ilmaantua useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- pahoinvointi
- korkea kuume
- ihottuma
- hengenahdistus, yskä
- ripuli
- voimattomuus

Yleiset infuusioon liittyvän reaktion oireet (näitä voi ilmaantua enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- allergiset reaktiot, jotka voivat joskus olla vaikeita ja joiden oireena voi esiintyä paukamaista, kutiavaa ihottumaa (nokkosihottuma), kasvojen tai suun turvotusta (angioedeema), joka aiheuttaa hengenahdistusta, tai pyörtymistä
- hengitysvaikeudet, hengenahdistus, puristava tunne rinnassa, yskä
- matala verenpaine (voi aiheuttaa pyörähtyksen tunnetta pystyasennossa)
- ihon punoitus
- runsas hikoilu

- vapina tai vilunväristykset
- nopea sydämen lyöntitiheys
- päänsärky
- selkäkipu
- korkea verenpaine
- kipeä tai ärtynyt kurkku
- tukkoinen nenä

Infuusioon liittyvän reaktion melko harvinaiset oireet (näitä voi ilmetä enintään yhdellä ihmisellä sadasta)

- anafylaktinen reaktio kuten anafylaktinen sokki, jonka oireita ovat hengenahdistus tai hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai yskä, pyörrytys, huimaus, tajunnan tason muutokset, matala verenpaine ja mahdollisesti myös lievä yleistynyt kutina, ihon punoitus, kasvojen ja/tai nielun turvotus, huulten, kielen tai ihon sinerrys
- nestettä keuhkoissa (keuhkoedeema), mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta
- sydämen hidaslöytäisyys
- huulten ja raajojen sinerrys (mahdollinen hypoksian oire)

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat jonkin näistä oireista.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi ilmentyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä

- usein toistuvat infektiot, kuume, vilunväristykset, nielun aritus tai suun haavaumat infektioiden vuoksi
- kuume, yskä, hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen, mahdollisia keuhkojen tai hengitysteiden infektioiden kuten keuhkokuumeen oireita
- kurkkukipu, paineen tunne tai kipu poskissa ja otsalla, infektiot korvassa, nenässä tai kurkussa

Hyvin yleiset haittavaikutukset, joita voi todeta sinulta otetuissa verikokeissa:

- valkosolujen niukkuus (neutropenia)
- punasolujen niukkuus (anemia)

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi ilmentyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä.

- kuume tai vaihteellisesti hyvin alhainen ruumiinlämpö, rintakipu, hengenahdistus tai tiheä hengitys, vapina, vilunväristykset, sekavuus, huimaus, vähentynyt virtsaaminen ja nopea syke (mahdollisia veri-infektion oireita)
- virtsaamisvaikeudet ja kipu virtsatessa, epätavallisen voimakas virtsaamistarve, virtsatieinfektiot
- vyöruusu, huuliherpes (mahdollisia herpesvirusinfektion oireita; herpesvirusinfektio saattaa olla vaikea)

Yleiset haittavaikutukset, joita voidaan todeta sinulta otetuissa verikokeissa:

- verihiutaleiden (tarvitaan veren hyytymiseen) niukkuus

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi ilmentyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta

- suolitukos, joka voi tuntua vatsakipuna.
 - Jos sinulla on pitkään jatkuvaa vatsakipua, **ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.**
- ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, virtsan tummuus (mahdollisia hepatiitti B -virusinfektion tai sen uudelleenaktivoitumisen oireita)
- muistin heikkeneminen, ajatteluvaikeudet, kävelyvaikeudet tai näön menetys (mahdollisia progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian oireita)

- Kaliumin, fosfaatin ja virtsahapon lisääntyminen veressä, mikä voi johtaa munuaisongelmiin (tuumorilyysisyndrooma)
Tämän tilan oireita ovat
 - virtsaa erittyy vähemmän kuin yleensä
 - lihasspasmit
 Jos havaitset näitä oireita, **ota niin nopeasti kuin mahdollista yhteyttä lääkäriin.**

Melko harvinaiset hättävähaitteet, joita voidaan todeta sinulta otetuissa verikokeissa:

- häiriöitä veren hyytymisessä
- luuydin ei pysty tuottamaan riittävästi puna- tai valkosoluja

Hättävähaitteista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähaitteita, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähaitteita, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähaitteista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähaitteista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Arzerran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja nimilipussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä laimennettu infuusioliuos jääkaapissa (2 °C:ssa – 8 °C:ssa). Infuusio on annettava loppuun 24 tunnin kuluessa valmistelusta. Ellei valmiste tule käyttöön kokonaisuudessaan tässä ajassa, ylimäärä on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arzerra sisältää

- Vaikuttava aine on ofatumumabi. Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg ofatumumabia.
- Muut aineet ovat arginiini, natriumasetaatti (E262), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433), dinatriumedetaatti (E386), kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätämiseksi), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. ”Arzerra sisältää natriumia” kohdassa 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Arzerra on väritön tai vaaleankeltainen infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Arzerra 100 mg on saatavana 3 injektiopullon pakkauksissa. Jokainen injektiopullo (lasia) on suljettu kumikorkilla ja alumiinisuojuksella. Injektiopullossa on 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten (100 mg ofatumumabia).

Arzerra 1000 mg on saatavana 1 injektiopullon pakkauksissa. Jokainen injektiopullo (lasia) on suljettu kumikorkilla ja alumiinisuojuksella. Injektiopullossa on 50 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten (1000 mg ofatumumabia).

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

Valmistaja

Glaxo Operations UK Ltd (toimii nimellä Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Iso-Britannia
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Iso-Britannia
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Novartis Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

1) Ennen kuin Arzerra laimennetaan

Tarkista Arzerra konsentraattiliuos mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen laimentamista. Ofatumumabiliuoksen tulee olla väritön tai vaaleankeltainen. Älä käytä Arzerra-konsentraattia, jos havaitset värimuutoksia.

Älä ravista ofatumumabi-injektiopulloa tätä tarkistusta varten.

2) Miten konsentraattiliuos laimennetaan

Ennen iv-infuusiota Arzerra konsentraattiliuos laimennetaan aseptisesti natriumkloridi-infuusionesteseen, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9 %).

300 mg:n annos – käytä kolme 100 mg/5 ml injektiopulloa (kokonaismäärä 15 ml, 5 ml per injektiopullo):

- 1000 ml:n infuusiopussista, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionestettä (0,9 %), poistetaan 15 ml. Hävitä poistettu määrä.
- Vedä ruiskuun 5 ml ofatumumabia jokaisesta kolmesta 100 mg injektiopullost ja ruiskuta liuos 1000 ml:n infuusiopussiin.
- Älä ravista. Sekoita laimennettu liuos varovaisesti kääntelemällä pussia.

1000 mg annos – käytä yksi 1000 mg/50 ml injektiopullo (yhteensä 50 ml, 50 ml / injektiopullo):

- 1000 ml:n infuusiopussista, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionestettä (0,9 %) poistetaan 50 ml. Hävitä poistettu määrä.
- Vedä ruiskuun 50 ml ofatumumabia 1000 mg injektiopullost ja ruiskuta liuos 1000 ml:n infuusiopussiin.
- Älä ravista; sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti.

2000 mg annos – käytä kaksi 1000 mg/50 ml injektiopulloa (kokonaismäärä 100 ml, 50 ml per injektiopullo):

- 1000 ml:n infuusiopussista, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionestettä (0,9 %), poistetaan 100 ml. Hävitä poistettu määrä.
- Vedä ruiskuun 50 ml ofatumumabia molemmista 1000 mg injektiopulloista ja ruiskuta liuos 1000 ml:n infuusiopussiin.
- Älä ravista. Sekoita laimennettu liuos varovaisesti kääntelemällä pussia.

3) Miten laimennettu liuos annetaan

Arzerraa ei saa antaa paineella tai iv-boluksena. Anna Arzerra iv-infuusiopumpun avulla.

Infuusio on annettava loppuun 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Ellei valmiste tule käyttöön kokonaisuudessaan tässä ajassa, ylimäärä on hävitettävä.

Arzerraa ei saa sekoittaa eikä antaa infuusiona yhdessä muiden lääkevalmisteiden tai laskimoon annettavien liuosten kanssa. Puhdista linja ennen ja jälkeen laimennetun ofatumumabiliuoksen antamista 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionesteellä (0,9 %). Tämä varmistaa, että sekoittumista ei tapahdu.

Aiemmin hoitamaton KLL ja uusiutunut KLL:

Ensimmäinen infuusio annetaan 4,5 h aikana (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin kautta seuraavan aikataulun mukaisesti:

Jos ensimmäisen infuusion antoon ei liity vaikeita haittavaikutuksia, myöhemmät 1000 mg:n infuusioiden annetaan 4 tunnin aikana (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin kautta seuraavan aikataulun mukaisesti. Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia havaitaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Infuusioaikataulu

Aika infuusion alusta (min)	Infuusio 1	Myöhemmät infuusioid*
	Infuusionopeus (ml/h)	Infuusionopeus (ml/h)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121–150	200	400
151–180	300	400
180+	400	400

*Jos aiempi infuusio annettiin kokonaan ilman infuusioon liittyviä vaikeita haittavaikutuksia. Jos mitä tahansa infuusioon liittyviä haittoja todetaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Refraktorinen KLL:

Ensimmäinen ja toinen infuusio annetaan 6,5 tunnin aikana (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin avulla seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Jos toinen infuusio on annettu loppuun ilman vaikeita haittavaikutuksia, loput infuusioid (3–12) tulee antaa 4 tunnin aikana (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2) perifeeriseen laskimoon tai asennetun katetrin avulla seuraavien ohjeiden mukaisesti. Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia havaitaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Infuusioaikataulu

Aika infuusion alusta (min)	Infuusioid 1 ja 2	Infuusioid 3*–12
	Infuusionopeus (ml/h)	Infuusionopeus (ml/h)
0–30	12	25
31–60	25	50
61–90	50	100
91–120	100	200
121+	200	400

*Jos toinen infuusio annettiin kokonaan ilman infuusioon liittyviä vaikeita haittavaikutuksia. Jos mitä tahansa infuusioon liittyviä haittoja havaitaan, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava uudestaan, kun potilaan tila on vakaa (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.