

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat.
Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg ofatumumabi.

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal sisaldab 100 mg ofatumumabi (*Ofatumumabum*) 5 ml-s.

Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal sisaldab 1000 mg ofatumumabi (*Ofatumumabum*) 50 ml-s.

Ofatumumab on rekombinantset hiire rakuliinis (NS0) toodetud inimese monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 34,8 mg naatriumi 300 mg annuse kohta, 116 mg naatriumi 1000 mg annuse kohta ja 232 mg naatriumi 2000 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge opalestseeruv, värvitu või helekollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eelnevalt ravimata krooniline lümfoidne leukeemia (KLL)

Arzerra kombinatsioonis kloorambutsiili või bendamustiiniga on näidustatud KLL-iga patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kellele fludarabiini sisaldav ravi on sobimatu.

Lisateave vt lõik 5.1.

Retsidiveerunud krooniline lümfoidne leukeemia

Arzerra kombinatsioonis fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud kroonilise lümfoidse leukeemia raviks.

Lisateave vt lõik 5.1.

Refraktaarne KLL

Arzerra on näidustatud KLL-i raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole allunud ravile fludarabiini ja alemtuzumabiga.

Lisateave vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Arzerra't peab manustama vähiravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all ning tingimustes, kus on koheselt kättesaadavad kõik elustamisvahendid.

Jälgimine

Ofatumumabi manustamise ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide, kaasa arvatud tsütokiinide vabanemise sündroomi tekke suhtes, eriti esimese infusiooni ajal.

Premedikatsioon

30 minutit kuni 2 tundi enne igat Arzerra infusiooni peab toimuma premedikatsioon vastavalt järgnevale annustamisskeemile:

Arzerra premedikatsiooni plaan

	Eelnevalt ravimata KLL või retsidiveerunud KLL		Refraktaarne KLL			
Infusiooni number	1 ja 2	3 kuni n*	1 ja 2	3 kuni 8	9	10 kuni 12
intravenoosne kortikosteroid (prednisoloon või samaväärne)	50 mg	0 kuni 50 mg**	100 mg	0 kuni 100 mg**	100 mg	50 kuni 100 mg***
Suukaudne paratsetamool (atsetaminofeen)	1000 mg					
suukaudne või intravenoosne antihistamiin	Difenhüdramiin 50 mg või tsetirisiin 10 mg (või samaväärne)					
*Eelnevalt ravimata KLL-i korral kuni 13 infusiooni, retsidiveerunud KLL-i korral kuni 7 infusiooni. **Järgnevate infusioonidega võib kortikosteroidi annust arsti otsusel vähendada või ära jätta, kui eelneva infusiooni ajal ei esinenud tõsiseid infusiooniga seotud kõrvaltoimeid. ***Järgnevate infusioonidega võib kortikosteroidi annust arsti otsusel vähendada, kui eelneva infusiooni ajal ei esinenud tõsiseid infusiooniga seotud kõrvaltoimeid.						

Annustamine

Eelnevalt ravimata KLL:

Eelnevalt ravimata KLL-i korral on soovitatav annus ja manustamisskeem:

- 1. tsükkel: 300 mg 1. päeval, millele 1 nädal hiljem järgneb 1000 mg manustamine 8. päeval
- Järgnevad tsüklid (kuni parima ravivastuse saavutamiseni või maksimaalselt 12 tsükli): 1000 mg 1. päeval iga 28 päeva järel.

Iga tsükkel kestab 28 päeva ning lugemist alustatakse tsükli 1. päevast.

Parim ravivastus on kliiniliselt väljendunud ravivastus, mis ei paranenud kolme täiendava ravitsükliga.

Retsidiveerunud KLL

Retsidiveerunud KLL-i korral on soovitatav annus ja manustamisskeem:

- 1. tsükkel: 300 mg 1. päeval, millele järgneb 1000 mg manustamine 8. päeval
- Järgnevad tsüklid (kuni maksimaalselt kokku 6 tsükli): 1000 mg 1. päeval iga 28 päeva järel.

Iga tsükkel kestab 28 päeva ning lugemist alustatakse tsükli 1. päevast.

Eelnevalt ravimata KLL või retsidiveerunud KLL

Esimene infusioon

Arzerra esimese infusiooni esialgne kiirus on 12 ml/tunnis. Infusiooni ajal tuleb infusiooni kiirust suurendada iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 ml/tunnis (vt lõik 6.6). Kui infusiooni ajal täheldatakse infusioonist tingitud kõrvaltoimeid, vt allpool lõiku „Annuse kohandamine ja ravi taasalustamine pärast infusiooniga seotud kõrvaltoimete teket“.

Järgnevad infusioonid

Kui eelnev(ad) infusioon(id) on lõppenud ilma tõsiste infusiooniga seotud kõrvaltoimeteta, võib järgnevaid infusioone alustada kiirusega 25 ml/tunnis ja suurendada kiirust iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 ml/tunnis (vt lõik 6.6). Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, vt allpool lõiku „Annuse kohandamine ja ravi taasalustamine pärast infusiooni ga seotud kõrvaltoimete teket“.

Annuse kohandamine ja ravi taasalustamine pärast infusiooniga seotud kõrvaltoimete teket

Kergele või mõõdukale kõrvaltoimete tekkimise korral tuleb infusioon katkestada ning taasalustada, kui patsiendi seisund on stabiilne, vähendades katkestamise hetkel kasutatud infusiooni kiirust poole võrra. Kui enne kõrvaltoime tõttu katkestamist ei olnud infusiooni kiirust algtasemelt 12 ml/tunnis suurendatud, tuleb infusiooni taasalustada standardisel algkiirusel 12 ml/tunnis. Infusiooni kiirust võib jätkuvalt suurendada vastavalt standardprotseduurile, arsti otsusele ja patsiendi taluvusele (infusiooni kiirust ei tohi suurendada kiiremini kui iga 30 minuti järel).

Raskete kõrvaltoimete tekkimise korral tuleb infusioon katkestada ning taasalustada kiirusel 12 ml/tunnis, kui patsiendi seisund on stabiilne. Infusiooni kiirust võib jätkuvalt suurendada vastavalt standardprotseduurile, arsti otsusele ja patsiendi taluvusele (infusiooni kiirust ei tohi suurendada kiiremini kui iga 30 minuti järel).

Arzerra kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada, kui patsiendil tekib ravimi suhtes anafülaktiline reaktsioon.

Refraktaarne KLL:

Soovitatav annus ja manustamine on 12 annust vastavalt järgmisele skeemile:

- 300 mg 1. päeval, millele järgneb 1 nädala pärast
- 2000 mg nädalas 7 järgneva infusiooni puhul (infusioonid 2 kuni 8), millele järgneb 4...5 nädala pärast
- 2000 mg iga 28 päeva järel 4 järgneva infusiooni puhul (infusioonid 9 kuni 12).

Esimene ja teine infusioon

Arzerra esimese ja teise infusiooni esialgne kiirus on 12 ml/tunnis. Infusiooni ajal tuleb infusiooni kiirust suurendada iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 200 ml/tunnis (vt lõik 6.6). Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, vt allpool lõiku „Annuse kohandamine ja ravi taasalustamine pärast infusiooniga seotud kõrvaltoimete teket“.

Järgnevad infusioonid

Kui eelnev(ad) infusioon(id) on lõppenud ilma raskete infusiooniga seotud kõrvaltoimeteta, võib järgnevaid infusioone alustada kiirusega 25 ml/tunnis ja suurendada kiirust iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 ml/tunnis (vt lõik 6.6). Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, vt allpool lõiku „Annuse kohandamine ja ravi taasalustamine pärast infusiooniga seotud kõrvaltoimete teket“.

Annuse kohandamine ja ravi taasalustamine pärast infusiooniga seotud kõrvaltoimete teket

Kergete või mõõdukate kõrvaltoimete tekkimise korral tuleb infusioon katkestada ja kui patsiendi seisund on stabiilne, alustada seda uuesti poole aeglasema infusioonikiirusega kui katkestamise hetkel. Kui infusioonikiirust ei suurendatud algkiiruselt 12 ml/tunnis enne katkestamist kõrvaltoime tõttu, tuleb infusiooni taasalustada kiirusega 12 ml/tunnis, mis on tavaline algkiirus. Infusioonikiirust võib jätkuvalt suurendada vastavalt tavapraktikale, arsti otsusele ja patsiendi taluvusele (infusioonikiirust ei tohi kahekordistada kiiremini kui iga 30 minuti järel).

Tõsise kõrvaltoime tekkimise korral tuleb infusioon katkestada ja kui patsiendi seisund on stabiilne, alustada seda uuesti kiirusega 12 ml/tunnis. Infusioonikiirust võib jätkuvalt suurendada vastavalt tavapraktikale, arsti otsusele ja patsiendi taluvusele (infusioonikiirust ei tohi suurendada kiiremini kui iga 30 minuti järel).

Arzerra kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada, kui patsiendil tekib ravimi suhtes anafülaktiline reaktsioon.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Arzerra ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Arzerra't ei soovitata seetõttu selles patsiendirühmas kasutada.

Eakad

Ei ole täheldatud ohutuse ja efektiivsuse olulisi vanusega seotud erinevusi (vt lõik 5.1). Eakatel patsientidelt saadud olemasolevate ohutus- ja efektiivsusandmete alusel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Ei ole läbi viidud asjakohaseid uuringuid Arzerra kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens >30 ml/min) ei soovitata annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Ei ole läbi viidud asjakohaseid uuringuid Arzerra kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Kuid maksakahjustusega patsiendid ei vaja tõenäoliselt annuse muutmist (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Arzerra't manustatakse veeniinfusiooni teel ja ravim tuleb enne manustamist lahjendada. Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ofatumumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Intravenooset ofatumumabi on seostatud infusioonireaktsioonidega. Need reaktsioonid võivad viia ravi ajutise katkestamise või lõpetamiseni. Premedikatsioon vähendab infusiooniga seotud reaktsioone, kuid need võivad sellele vaatamata tekkida, eriti esimese infusiooni ajal. Infusiooniga seotud reaktsioonideks võivad olla (kuid mitte ainult) anafülaktoidsed reaktsioonid, bronhospasm, kardiaalsed reaktsioonid (nt müokardi isheemia/infarkt, bradükardia), külmavärinad, tsütokiinide vabanemise sündroom, kõhulahtisus, hingeldus, väsimus, õhetus, hüpertensioon, hüpotensioon, iiveldus, valu, kopsuturse, sügelus, palavik, lööve ja urtikaaria. Harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid lõppeda surmaga. Isegi premedikatsiooni kasutamisel on ofatumumabi manustamise järgselt kirjeldatud tõsiste reaktsioonide, kaasa arvatud tsütokiinide vabanemise sündroomi teket. Raskete infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel tuleb Arzerra infusioon otsekohe katkestada ja alustada sümptomaatilist ravi (vt lõik 4.2).

Kui patsiendil tekib anafülaktiline reaktsioon, tuleb Arzerra kasutamine otsekohe ja jäädavalt lõpetada ning alustada asjakohast ravi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, mis tekivad peamiselt esimese infusiooni ajal, vähenevad üldjuhul järgnevatel infusioonidel. Patsientidel, kellel on anamneesis kopsufunktsiooni langus, võib olla suurem risk tõsistest reaktsioonidest tingitud pulmonaalsete komplikatsioonide tekkeks ja neid tuleb Arzerra infusiooni ajal hoolikalt jälgida.

Tuumori lüüsi sündroom

Kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga (KLL) patsientidel võib Arzerra kasutamisel tekkida tuumori lüüsi sündroom (TLS). Tuumori lüüsi sündroomi riskifaktoriteks on suur kasvajakude arv, tsirkuleerivate rakkude suur kontsentratsioon ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$), hüpovoleemia, neerupuudulikkus, ravieelne kusi happesuse tõus ja laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine. Tuumori lüüsi sündroomi ravi hõlmab elektrolüütide tasakaaluhäirete korrigeerimist, neerufunktsiooni jälgimist, vedelikusaalu säilitamist ja toetavat ravi.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Tsütotoksilist farmakoterapiat, sealhulgas ofatumumabi saavatel KLL patsientidel on kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) surmlõppega juhtusid. PML'i diagnoosi võimalusega tuleb arvestada iga Arzerra-ravi saava patsiendi puhul, kellel tekivad esmakordselt või muutuvad olemasolevad neuroloogilised sümptomid. PML'i diagnoosi kahtluse korral tuleb ravi Arzerra'ga katkestada ja kaaluda suunamist neuroloogi konsultatsioonile.

Immuniseerimised

Ravi ajal ofatumumabiga ei ole uuritud elus nõrgestatud või inaktiveeritud vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ja nende võimet esile kutsuda esmane või anamnestiline immuunvastus. B-rakkude arvu langus võib mõjutada immuunvastuse teket. Infektsiooniohu tõttu tuleb elus nõrgestatud vaktsiinide manustamisest hoiduda ravi ajal ja pärast ravi ofatumumabiga, kuni B-rakkude arv on normaliseerunud. Kaaluda tuleb Arzerra-ravi aegse vaktsineerimise riske ja kasu.

B-hepatiit

B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsioon ja reaktiveerumine, mille tagajärjel tekib mõningatel juhtudel fulminantne hepatiit, maksapuudulikkus ja surm, on ilmnunud patsientidel, kes saavad ravi CD20 vastu suunatud tsütolüütiliste antikehade hulka liigitatud ravimitega, sh Arzerra'ga. Neid juhtumeid on kirjeldatud patsientidel, kellel on positiivne B-hepatiidi viiruse pinnaantigeen (HBsAg) ning samuti nendel, kellel on positiivne B-hepatiidi viiruse tuumaantigeeni vastaste antikehade (anti-HBc) leid, kuid negatiivne HBsAg. Viiruse reaktiveerumine on tekkinud ka patsientidel, kellel on B-hepatiidi infektsioon paranenud (st negatiivne HBsAg, positiivne anti-HBc ja positiivne B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni vastaste antikehade leid [anti-HBs]).

HBV reaktiveerumist defineeritakse kui HBV replikatsiooni järsku suurenemist, mis avaldub HBV DNA taseme kiire tõusuna seerumis või HBsAg leiuna isikul, kellel oli varem negatiivne HBsAg ja positiivne anti-HBc leid. HBV replikatsiooni reaktiveerumisele järgneb sageli hepatiit, st transaminaaside aktiivsuse suurenemine ning rasketel juhtudel bilirubiinisalduse suurenemine, maksapuudulikkus ja surm.

Enne Arzerra'ga ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha HBV infektsiooni skrining, st HBsAg ja anti-HBc määramine. Patsientide puhul, kellel esinevad põetud B-hepatiidi infektsiooni tunnused (negatiivne HBsAg, positiivne anti-HBc), tuleb HBV vastase ravi jälgimise ja alustamise osas nõu pidada B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Arzerra-ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel esinevad olemasoleva B-hepatiidi infektsiooni tunnused (positiivne HBsAg), enne kui infektsioon on adekvaatselt ravitud.

Patsiente, kellel esinevad varem põetud HBV infektsiooni tunnused, tuleb jälgida hepatiidi või HBV reaktiveerumise kliiniliste ja laboratoorsete ilmingute suhtes Arzerra-ravi ajal ja 6...12 kuud pärast viimast infusiooni. HBV reaktiveerumist on kirjeldatud kuni 12 kuu jooksul pärast ravi lõppu. HBV vastase ravi lõpetamise vajadust tuleb arutada B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga.

Patsientidel, kellel tekib Arzerra-ravi ajal HBV reaktiveerumine, tuleb otsekohe katkestada Arzerra ja samaaegselt kasutatava kemoterapia manustamine ning alustada sobivat ravi. Puuduvad piisavad andmed Arzerra-ravi taasalustamise ohutuse kohta patsientidel, kellel tekib HBV reaktiveerumine. Arzerra-ravi taasalustamist patsientidel, kellel HBV reaktiveerumine on taandunud, tuleb arutada B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga.

Südame-veresoonkond

Südamehaiguse anamneesiga patsiente tuleb hooliga jälgida. Arzerra kasutamine tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad tõsised või eluohtlikud südame rütmihäired.

KLL-iga patsientidel (N = 85) läbi viidud kolme avatud uuringu kombineeritud analüüsi põhjal hinnati Arzerra korduvate annuse toimet QTc-intervallile. Kombineeritud analüüs näitas keskmise/mediaanse QT/QTc-intervalli pikenemist üle 5 ms. Keskmise QTc-intervalli suuri muutusi (st >20 millisekundi) ei leitud. Ühelgi patsiendil ei esinenud QTc pikenemist >500 ms. Kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist ei leitud. Enne ofatumumabi manustamist ja selle ajal on soovitatav mõõta elektrolüütide, nagu kaaliumi ja magneesiumi sisaldust. Elektrolüütide tasakaalu häired tuleb korrigeerida. Ofatumumabi toime pikenenud QT-intervalliga (nt omandatud või kaasasündinud) patsientidele on teadmata.

Soolesulgus

CD20 vastaste monoklonaalsete antikehade, kaasa arvatud ofatumumabiga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud soolesulguse teket. Patsiente, kellel tekib kõhuvalu, eriti ofatumumab-ravi alguses, tuleb uurida ja alustada sobivat ravi.

Laboratoorne jälgimine

Ofatumumab-ravi ajal on kirjeldatud tsütopeeniate, sealhulgas pikaajalise ja hilist tüüpi neutropeeniate teket. Arzerra-ravi ajal tuleb regulaarselt kontrollida täisverepilti, sealhulgas neutrofiilide ja trombotsüütide arvu. Tsütopeeniate tekkimisel tuleb seda teha sagedamini.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 34,8 mg naatriumi 300 mg annuse, 116 mg naatriumi 1000 mg annuse ja 232 mg naatriumi 2000 mg annuse kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuigi ofatumumabi koostoimete kohta on formaalseid andmeid piiratud hulgal, puuduvad teadaolevad kliiniliselt olulised koostoimed teiste ravimitega. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud ofatumumabil koos fludarabiiniga, tsüklofosfamiidiga, bendamustiiniga, kloorambutsiiliga ega selle aktiivse metaboliidi PAAM'iga.

Ofatumumab võib mõjutada elus nõrgestatud või inaktiveeritud vaktsiinide efektiivsust. Seetõttu tuleb vältida nende kasutamist koos ofatumumabiga. Kui koosmanustamine on vältimatu, tuleb kaaluda ofatumumab-ravi aegse vaktsineerimise riske ja kasu (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Ofatumumab võib põhjustada lootel B-rakkude depletsiooni, seetõttu tuleb Arzerra-ravi ajal ja vähemalt 12 kuud pärast ravi kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit (meetodid, mille korral on rasedaks jäämise tõenäosus vähem kui 1%). Pärast seda perioodi peab raviarst raseduse planeerimise võimalikkust hindama vastavalt haigusseisundile.

Rasedus

Arvestades loomkatseid ja ofatumumabi toimet mehhanismi, võib ofatumumab põhjustada lootel B-rakkude depletsiooni (vt lõik 5.1).

Ravimiga seotud riski adekvaatseks hindamiseks rasedatel naistel ei ole piisavalt tehtud asjakohaseid ja piisava kontrolliga uuringuid. Loomade reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati tiinetele ahvidele, ei täheldatud teratogeensust ega toksilist toimet emale (vt lõik 5.3). Ofatumumabi tohib rasedale manustada ainult juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Kuni B-rakkude taastumiseni tuleb vältida elusvaktsiinide manustamist vastsündinutele ja imikutele, kes on *in utero* kokku puutunud ofatumumabiga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas Arzerra eritub rinnapiima, kuid on teada, et inimese IgG eritub rinnapiima. Ofatumumabi imetamise ajal kasutamise ohutus ei ole kindlaks tehtud. Loomadel ei ole uuritud ofatumumabi eritumist rinnapiima. Avaldatud andmed näitavad, et kui vastsündinu või imik saab rinnapiima, ei imendu ema antikehad olulisel määral vereringesse. Siiski ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Arzerra-ravi ajaks ja 12 kuuks pärast ravi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ofatumumabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole hinnatud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Ofatumumabi farmakoloogiliste omaduste põhjal ei ole oodata ebasoodsat mõju nendele tegevustele. Hinnates patsiendi võimet sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja ofatumumabi kõrvaltoimete profiili (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ofatumumabi üldine ohutusprofiil põhineb KLL-i kliinilistes uuringutes osalenud 1168 patsiendilt saadud andmetel (vt lõik 5.1). See hõlmab 643 patsienti, kes said ofatumumabi monoterapiat (retsidiiveerunud või refraktaarse KLL-iga patsiendid), ja 525 patsienti, kes said ofatumumabi kombinatsioonis keemiaraviga (kloorambutsiil või bendamustiin või fludarabiin ja tsüklofosfamiid).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ofatumumabi monoterapiat korraldava või keemiaraviga kombineeritud kasutamise korral kirjeldatud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi vastavalt järgmisele konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

<u>MedDRA organsüsteemi klass</u>	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Alumiste hingamisteede infektsioon, (sh kopsupõletik), ülemiste hingamisteede infektsioon	Sepsis (sh neutropeeniline sepsis ja septiline šokk), herpesviirusinfektsioon, kuseteede infektsioon	B-hepatiidi infektsioon ja reaktiveerumine, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia, aneemia	Febriilne neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia	Agranulotsütoos, koagulopaatia, erütrotsüütide aplaasia, lümfopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus*	Anafülaktilised reaktsioonid (sh šokk)*	
Närvisüsteemi häired		Peavalu*		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Tuumori lüüsi sündroom	
Südame häired		Tahhükardia*	Bradükardia*	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon*, hüpertensioon*		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe*, köha*	Bronhospasm*, ebamugavustunne rindkeres*, orofarüingeaalne valu*, nälakinnisus*	Kopsuturse*, hüpoksia*	
Seedetrakti häired	Iiveldus*, kõhulahtisus*		Peensoole sulgus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve*	Urtikaaria*, sügelus*, õhetus*		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik*, väsimus*	Tsütokiinide vabanemise sündroom*, külmavärinad (sh vappekülm)*, liigihigistamine*		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioonid*		
*Need kõrvaltoimed on tõenäoliselt tingitud ofatumumabist osana infusiooniga seotud reaktsioonist ja need tekivad tõenäoliselt pärast infusiooni algust ja 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.4).				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

KLL-i kliinilistes uuringutes ofatumumabi saanud 1168 patsiendil kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, mida esines 711 patsiendil (61%) mingil hetkel ravi ajal. Enamik olid 1. või 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonid. Seitsmel protsendil patsientidest tekkisid mingil hetkel ravi ajal ≥ 3 . raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonid. Kaks protsenti infusiooniga seotud reaktsioonidest viisid ravi lõpetamiseni. Surmaga lõppenud infusiooniga seotud reaktsioone ei esinenud (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

KLL-i kliinilistes uuringutes ofatumumabi saanud 1168 patsiendist 682-l (58%) tekkis infektsioon. Nendeks olid bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid. 1168 patsiendist 268-l (23%) tekkisid ≥ 3 . raskusastme infektsioonid. 65 patsiendil (6%) 1168-st tekkis surmaga lõppenud infektsioon.

Neutropeenia

Kliinilistes uuringutes ofatumumabi saanud 1168 patsiendist 420-l (36%) tekkis neutrofiilide arvu langusega seotud kõrvaltoime. 129 patsiendil (11%) tekkis tõsine neutrofiilide arvu langusega seotud kõrvaltoime.

Eelnevalt ravimata KLL-i keskses uuringus (OMB110911; ofatumumab pluss kloorambutsiil 217 patsiendil, ainult kloorambutsiil 227 patsiendil) kirjeldati pikaajalist neutropeeniat (mida määratleti kui 3. või 4. raskusastme neutropeeniat, mis ei taandunud 24...42 päeva jooksul pärast viimast uuringuravimi annust) 41 patsiendil (9%) (23 patsienti [11%] raviti ofatumumabi ja kloorambutsiiliga, 18 patsienti [8%] raviti ainult kloorambutsiiliga). Üheksal ofatumumabi ja kloorambutsiiliga ravitud patsiendil (4%) ja kolmel ainult kloorambutsiiliga ravitud patsiendil tekkis hilist tüüpi neutropeenia (määratleti kui 3. või 4. raskusastme neutropeeniat, mis tekkis vähemalt 42 päeva pärast viimast ravi). Keskses kliinilises uuringus (OMB110913; ofatumumab pluss fludarabiin ja tsüklofosfamiid 181 patsiendil, fludarabiin ja tsüklofosfamiid 178 patsiendil) retsidiiveerunud KLL-iga patsientidel, teatati 38-l (11%) patsiendil pikaajalisest neutropeeniast (18 patsienti [10%] ofatumumabi, fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi rühmas *versus* 20 patsienti [11%] fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi rühmas). Kolmeteistkümnel (7%) ofatumumabi, fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi rühma patsiendil ning 5 (3%) fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi rühma patsiendil esines hilist tüüpi neutropeenia.

Südam-veresoonekond

KLL-iga patsientidel (N = 85) läbi viidud kolme avatud uuringu kombineeritud analüüsi põhjal hinnati Arzerra korduvate annuste toimet QTc-intervallile. Kombineeritud analüüs näitas keskmise/mediaanse QT/QTc-intervalli pikenemist üle 5 ms. Keskmise QTc-intervalli suuri muutusi (st >20 millisekundi) ei leitud. Ühelgi patsiendil ei esinenud QTc pikenemist >500 ms. Kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist ei leitud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC10.

Toimemehhanism

Ofatumumab on inimese monoklonaalne antikeha (IgG1), mis seondub spetsiifiliselt kindla epitoobiga, mis hõlmab CD20 molekuli väikeseid ja suuri ekstratsellulaarseid linge. CD20 molekul on transmembraanne fosfoproteiin, mis on ekspresseeritud B-lümfotsüütidel alates pre-B- kuni küpsete B-lümfotsüütide staadiumini ning B-rakulistel kasvajatel. B-rakulisteks kasvajateks on KLL (üldjuhul seotud madalama CD20 ekspressiooniga) ja mitte-Hodgkini lümfoomid (kus >90% kasvajatest on kõrge CD20 ekspressioonitasemega). Antikehaga seondumise järgselt ei kao CD20 molekul raku pinnalt ega internaliseeru (ei lähe raku sisse).

Ofatumumabi seondumine CD20 molekuli membraan-proksimaalse epitoobiga kutsus esile komplemendi sidumise ja komplemendi raja aktivatsiooni rakupinnal, mis viib komplemendist sõltuva tsütotoksilise reaktsiooni ja sellest tuleneva kasvajakrakkude lüüsi. Ofatumumab kutsus esile kõrge ekspressiooniga komplemendi kaitsemolekulidega rakkude märgatava lüüsi. Samuti on näidatud, et ofatumumab kutsus esile nii kõrge kui madala CD20 ekspressiooniga rakkude ja rituksimabile resistentsete rakkude lüüsi. Lisaks võimaldab ofatumumabi seondumine naturaalsete killer-rakkude sidumist, mis omakorda võimaldab esile kutsuda raku surma antikehast sõltuva rakkude poolt vahendatud tsütotoksilise reaktsiooni kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatega patsientidel vähenes perifeersetes B-rakkude arv pärast ofatumumabi esimest infusiooni. Kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonravis kutsus ofatumumab kõikidel kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel esile kiire ja põhjaliku B-rakkude depletsiooni.

Ofatumumabi monoteraapia korral oli refraktaarse kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel B-rakkude arvu keskmine langus 22% pärast esimest infusiooni ja 92% kaheksanda iganädalase infusiooni järel. Enamikel patsientidel püsis perifeersetes B-rakkude arv madal kogu ülejäänud ravi kestel ning ravile reageerinud patsientidel madalam algtasemest kuni 15 kuud pärast viimast annust.

Kasutades ofatumumabi koos kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata KLL-iga patsientidel, oli B-rakkude arvu keskmine langus pärast esimest tsüklit ja enne kuuendat igakuist tsüklit vastavalt 94% ja >99%. 6 kuud pärast viimast annust oli B-rakkude arvu languse mediaan >99%.

Kasutades ofatumumabi koos fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga retsidiveerunud KLL-iga patsientidel, oli pärast esimest infusiooni languse mediaan võrreldes ravieelsega 60% ning täielik depletsioon (100%) saavutati pärast 4. tsüklit.

Immunogeensus

Terapeutiliste valkude nagu ofatumumabi kasutamisel võib tekkida immunogeensus. Enam kui 1000 patsiendilt KLL-i kliinilise uuringu raames võetud seerumiproove uuriti ofatumumabi vastaste antikehade suhtes 8 nädalat kuni 2 aastat kestnud raviperioodide ajal ja järgselt. Ofatumumabi vastaste antikehade teket täheldati vähem kui 0,5% KLL-iga patsientidest, keda raviti ofatumumabiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eelnevalt ravimata KLL

Uuring OMB110911 (randomiseeritud, avatud, paralleelsete rühmadega mitmekeskuseline uuring) hindas Arzerra kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga 447 eelnevalt ravimata KLL-iga patsiendil, kellele oli fludarabiini sisaldav ravi sobimatu (nt kõrge vanuse või kaasuvate haiguste tõttu) ning kellel esines aktiivne haigus ja kellele oli ravi näidustatud. Patsiendid said kas Arzerra't igakuiste veeniinfusioonidena (1. tsüklil: 300 mg esimesel päeval ja 1000 mg 8. päeval; järgnevad tsüklid: 1000 mg esimesel päeval iga 28 päeva järel) kombinatsioonis kloorambutsiiliga (10 mg/m² suu kaudu päevadel 1...7 iga 28 päeva järel) või ainult kloorambutsiili (10 mg/m² suu kaudu päevadel 1...7 iga 28 päeva järel). Patsiendid said ravi vähemalt 3 kuud kuni parima ravivastuse saavutamiseni või kuni maksimaalselt 12 tsüklit. Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik: 35...92 aastat), 27% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad, 63% olid mehed ja 89% valge rassi esindajad. Kumulatiivse haiguse hindamise skoori mediaan eakatel (CIRS-G) oli 9 ja 31%-l patsientidest oli CIRS-G >10. Kreatiniini kliirensi (CrCl) mediaan, mille hindamiseks kasutati Cockcroft-Gaulti valemit, oli 70 ml/min ning 48%-l patsientidest oli CrCl <70 ml/min. Patsiendid ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõimega 0...2 kaasati uuringusse ja 91%-l oli ECOG sooritusvõime 0 või 1. Ligikaudu 60% patsientidest said 3...6 tsüklit Arzerra't ja 32% said 7...12 tsüklit. Lõppenud tsüklite arvu mediaan oli 6 (Arzerra koguannus 6300 mg).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) mediaan, mida hindas pimemenetluse teel sõltumatu hindamiskomisjon (*Independent Review Committee*, IRC), kasutades kroonilise lümfotsütaarse leukeemia rahvusvahelise töögrupi (*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) uuendatud NCI-WG (*National Cancer Institute Working Group*, Riikliku Vähiinstituudi sponsoreeritud töögrupi) juhiseid (2008). IRC hindas 2008 IWCLL juhiseid järgides ka üldist ravivastuse määra (ORR), kaasa arvatud täielikku ravivastust (CR).

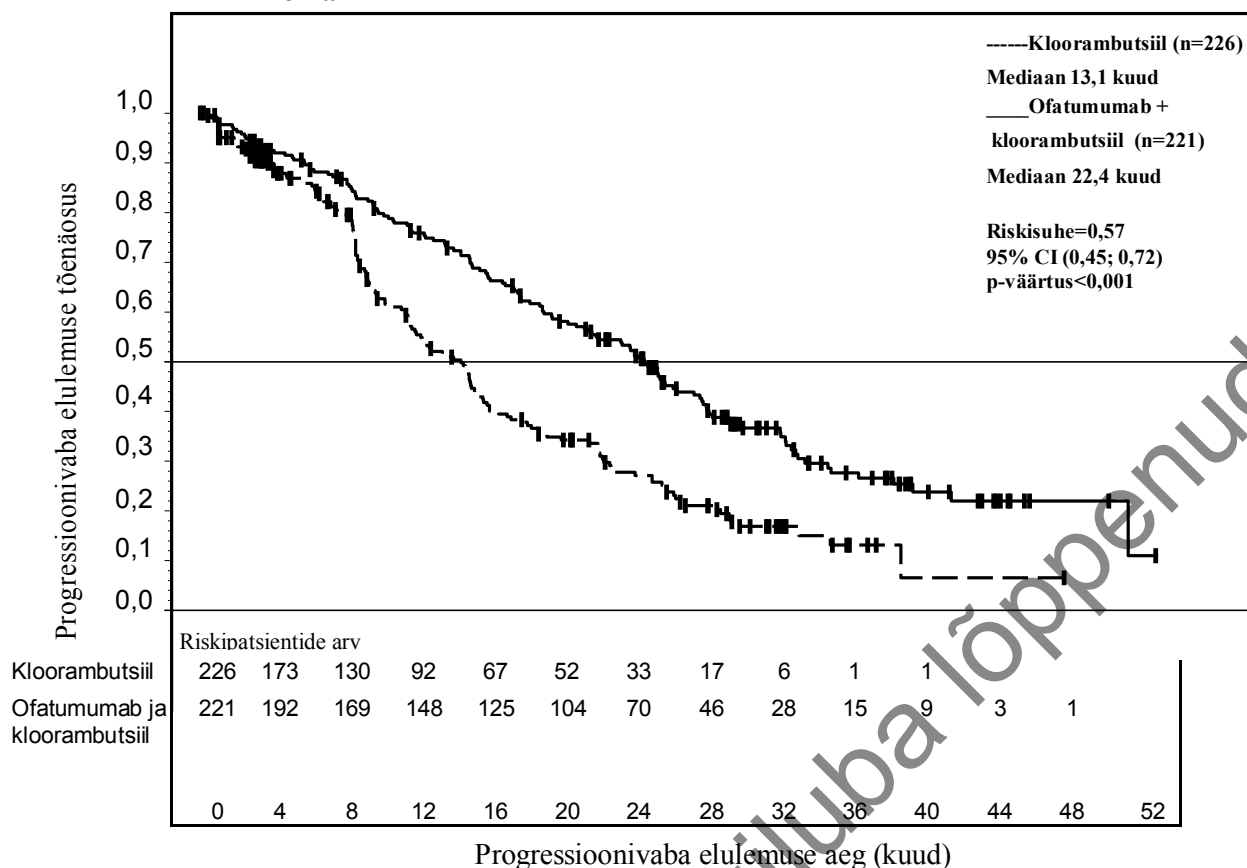
Arzerra kasutamisel kombinatsioonis kloorambutsiiliga ilmnes mediaanse PFS-i statistiliselt oluline (71%) paranemine võrreldes ainult kloorambutsiiliga (HR: 0,57; 95% CI: 0,45, 0,72) (vt tabel 1 ja joonis 1). Arzerra lisamisest saadavat kasu progressioonivabale elulemusele täheldati kõikidel patsientidel, kaasa arvatud nendel, kellel olid halva riski bioloogilised tunnused (nt 17p või 11q deletsioon, mittemuteerunud IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu g/l$ ja ZAP-70 ekspressioon).

Tabel 1. PFS-i kokkuvõte Arzerra kasutamisel kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes ainult kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata KLL-i korral

IRC-hinnatud PFS-i esmased ja alarühma analüüsid, kuud	Kloorambutsiil (N=226)	Arzerra ja kloorambutsiil (N=221)
Mediaan, kõik patsiendid	13,1	22,4
95% CI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Riski suhtarv	0,57 (0,45, 0,72)	
P-väärtus	p<0,001	
Vanus ≥75 aastat (n=119)	12,2	23,8
Kaasuvaid haigusi 0 või 1 (n=126)	10,9	23,0
Kaasuvaid haigusi 2 või enam (n=321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n=411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n=35)	7,9	20,9
CIRS-G ≤10 (n=310)	13,1	21,7
CIRS-G >10 (n=137)	12,2	23,2
CrCl <70 ml/min (n=214)	10,9	23,1
CrCl ≥70 ml/min (n=227)	14,5	22,1
17p või 11q deletsioon (n=90)	7,9	13,6
IGHV muteerunud (≤98%) (n=177)	12,2	30,5
IGHV mittemuteerunud (>98%) (n=227)	11,7	17,3
β2M ≤3500 µg/l (n=109)	13,8	25,5
β2M >3500 µg/l (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 positiivne (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 vahepealne (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negatiivne (n=100)	13,8	25,6
IGHV muteerunud & ZAP-70 negatiivne (n=60)	10,5	NR
IGHV muteerunud & ZAP-70 positiivne (n=35)	7,9	27,2
IGHV mittemuteerunud & ZAP-70 negatiivne (n=27)	16,7	16,2
IGHV mittemuteerunud & ZAP-70 positiivne (n=122)	11,2	16,2
Lühendid: β2M= beeta-2-mikroglobuliin, CI= usaldusvahemik; CIRS-G= kumulatiivne haiguse hindamise skaala eakatel, KLL= krooniline lümfoidne leukeemia, CrCl= kreatiini kliirens, ECOG= <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , IGHV= <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> (immunoglobuliini raske ahela muutlik piirkond), IRC= sõltumatu hindamiskomisjon, N= arv, NR= saavutamata, PFS= progressioonivaba elulemus, ZAP-70= <i>Zeta-Chain-associated protein kinase 70</i> (dzeeta ahelaga seotud proteiini kinaas 70).		

Piiratud hulgal andmeid on saadud heterogeense mitte valge nahavärviga populatsiooni ja ECOG sooritusvõimega PS = 2 patsientide kohta.

Joonis 1. IRC-hinnatud PFS-i Kaplan-Meieri hinnangväärtused eelnevalt ravimata KLL-i korral



Tabel 2. Teiste tulemusnäitajate kokkuvõte Arzerra kasutamisel kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes ainult kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata KLL-i korral

IRC-hinnatud teised tulemusnäitajad	Kloorambutsiil (N=226)	Arzerra ja kloorambutsiil (N=221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
P-väärtus	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR + MRD negatiivsus (% CR-ist)	0	37
Ravivastuse kestuse mediaan, kõik patsiendid, kuud	13,2	22,1
95% CI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
P-väärtus	p<0,001	
Lühendid: CI= usaldusvahemik, KLL= krooniline lümfoidne leukeemia, CR= täielik ravivastus, IRC= sõltumatu hindamiskomisjon, MRD= minimaalne jääkhaigus, N= arv, ORR= üldine ravivastuse määr		

Uuringus OMB115991 hinnati Arzerra efektiivsust kombinatsioonis bendamustiiniga 44-l eelnevalt ravimata KLL-iga patsiendil, kellele fludarabiini sisaldav ravi oli sobimatu. Patsiendid said Arzerra't igakuiste veeniinfusioonidena (1. tsükkel: 300 mg esimesel päeval ja 1000 mg 8. päeval; järgnevad tsüklid: 1000 mg esimesel päeval iga 28 päeva järel) kombinatsioonis intravenoosse bendamustiiniga 90 mg/m² 1. ja 2. päeval iga 28 päeva järel. Patsiendid said ravi maksimaalselt 6 tsükli vältel. Lõppenud tsüklite arvu mediaan oli 6 (Arzerra koguannus 6300 mg).

Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt 2008 IWCLL juhiste järgi hinnatud üldine ravivastuse määr.

Selle uuringu tulemused näitasid, et Arzerra kombinatsioonis bendamustiiniga on tõhus ravi, mille tulemusena saavutatav üldine ravivastuse määr on 95% (95% CI: 85, 99) ja täielik ravivastus 43%. Enam kui pooled täieliku ravivastuse saavutanud patsientidest (56%) olid uuringuravi lõpetamise järgselt MRD negatiivsed.

Arzerra ja bendamustiini või kloorambutsiili kombinatsiooni rituksimabi sisaldava raviskeemiga (nt rituksimab pluss kloorambutsiil) võrdlevad andmed puuduvad. Seega on sellise uue kombinatsiooni efektiivsus võrreldes rituksimabi sisaldava raviskeemiga teadmata.

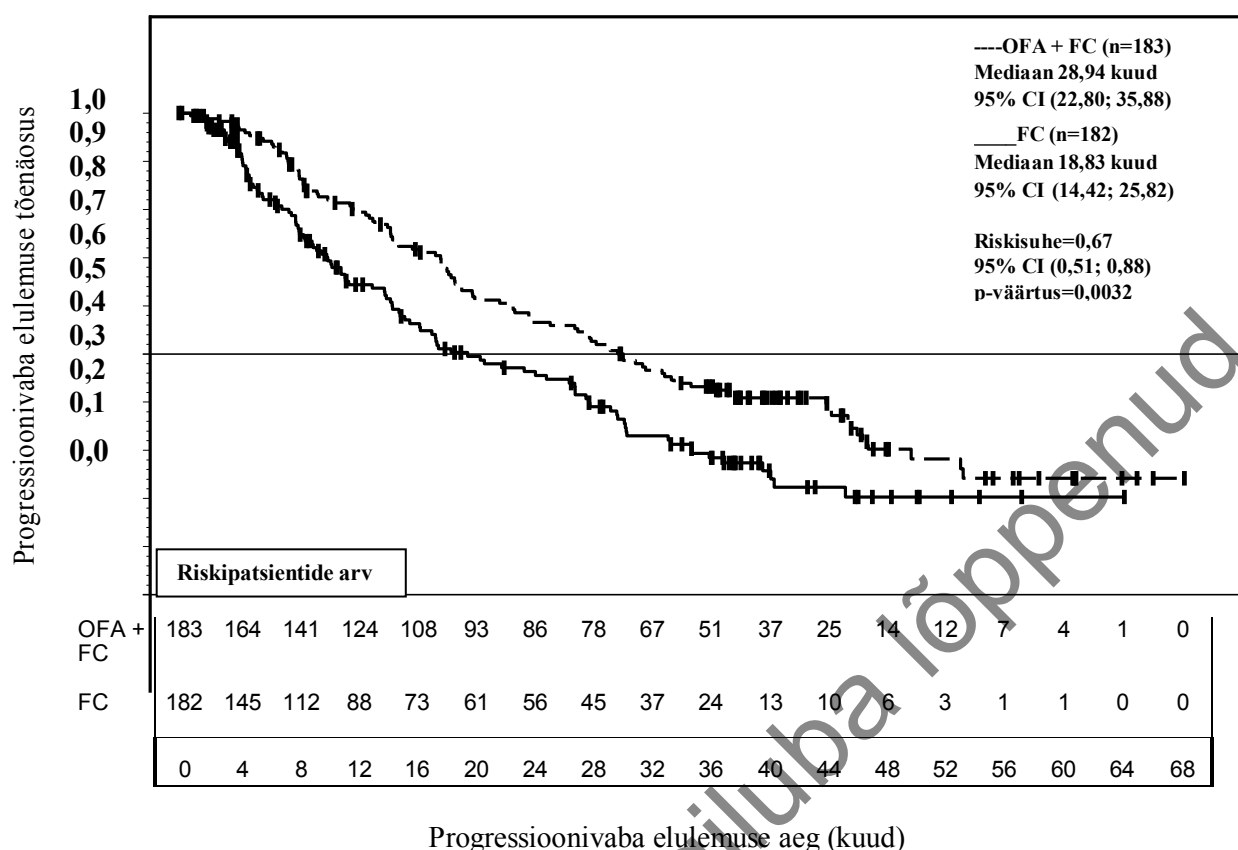
Retsidiveerunud KLL

Kliiniline uuring OMB110913 (randomiseeritud avatud paralleelsete rühmadega mitmekeskuseline uuring) hindas ofatumumabi ning fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi efektiivsust võrreldes fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonraviga 365-l retsidiveerunud KLL-iga patsiendil (defineeritud kui patsient, kes oli eelnevalt saanud vähemalt ühte KLL-i ravi ning saavutas täieliku või osalise remissiooni/raviavastuse, kuid kuue või enama kuu möödudes ilmesid tõendid haiguse progresseerumise kohta). Enne ravi alustamist tasakaalustati erinevad ravirühmad haiguse omaduste ja prognostilistele markeritele järgi ning retsidiveerunud KLL-iga populatsiooni vahel. Patsientide vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 32 kuni 90 aastat, 7% olid 75-aastased või vanemad), 60% olid mehed ning 16%, 55% ja 28% patsientidest olid vastavalt Binet staadiumis A, B ja C. Enamus patsientidest (81%) olid saanud 1...2 eelnevat raviskeemi (kellest ligikaudu 50% olid saanud eelnevalt 1 ravi) ning 21% patsientidest oli eelnevalt saanud ravi rituksimabiga. Kumulatiivne haiguse hindamise skoori (CIRS) mediaan oli 7 (vahemik: 4 kuni 17), 36%-l patsientidest oli CrCl <70 ml/min, 93%-l patsientidest oli ECOG 0 või 1. Andmed on piiratud heterogeense mittevalge rassi rühma kohta ja patsientide kohta, kellel ECOG staatus oli 2.

Patsientidele manustati ofatumumabi intravenoossete infusioonidena (tsükkel 1: 300 mg 1. päeval ja 1000 mg 8. päeval; järgnevad tsüklid: 1000 mg 1. päeval iga 28 päeva järel). Ligikaudu 90% patsientidest said 3...6 ofatumumabi ravitsüklit ning 66% läbis 6 tsüklit.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan, mida hindas pimemenetluse teel sõltumatu hindamiskomisjon, kasutades uuendatud Riikliku Vähiinstituudi sponsoreeritud töögrupi (NCI-WG) juhendeid (2008), esmane tulemusnäitaja pikenes ofatumumab pluss fludarabiin-tsüklofosfamiid (OFA+FC) rühmas võrreldes fludarabiin-tsüklofosfamiid (FC) rühmaga (28,9 kuud *versus* 18,8 kuud; riskitiheduste suhe: 0,67; 95% CI: 0,51...0,88, $p=0,0032$), see tähendab 10-kuulist progressioonivaba elulemuse mediaani paranemist (vt joonis 2). Kohalikul (uurija) hinnangul põhinev progressioonivaba elulemus oli vastavuses esmase tulemusnäitajaga ning tulemuseks oli ~11-kuuline progressioonivaba elulemuse mediaani paranemine (OFA+FC 27,2 kuud *versus* FC 16,8 kuud; riskitiheduste suhe=0,66 (95% CI: 0,51; 0,85, $p=0,0009$).

Joonis 2 KLL-i retsidiiviga patsientide progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri hinnangväärtused



Üldist ravivastuse määra hindas samuti sõltumatu hindamiskomisjon, kasutades uuendatud 2008 NCI-WG juhiseid. Üldine ravivastuse määr oli OFA+FC rühmas kõrgem võrreldes FC rühmaga (84% *versus* 68%, $p=0,0003$). aja mediaan uue ravi alguseni oli OFA+FC rühmas pikem võrreldes FC rühmaga (48,1 kuud *versus* 40,1 kuud; riskitiheduste suhe: 0,73; 95% CI: 0,51...1,05). Aja mediaan haiguse progresseerumiseni oli OFA+FC rühmas pikem võrreldes FC rühmaga (42,1 kuud *versus* 26,8 kuud; riskitiheduste suhe: 0,63; 95% CI: 0,45...0,87).

Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 34 kuud, OFA+FC rühmas teatati 67 surmast (37%) ning FC rühmas teatati 69 surmast (38%). Üldise elulemuse tulemuste alusel oli riskitiheduste suhe 0,78 (56,4 kuud *versus* 45,8 kuud, vastavalt OFA+FC *versus* FC; 95% CI: 0,56...1,09; $p=0,1410$).

Refraktaarne KLL

Arzerra't manustati monoteraapiana 223-le refraktaarse kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsiendile (uuring Hx-CD20-406). Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 41...87 aastat) ning enamik neist olid mehed (73%) ja valge nahavärviga (96%). Patsiendid olid saanud keskmiselt viit eelnevat ravi, kaasa arvatud rituksimabi (57%). Nendest 223-st patsiendist 95 patsienti olid refraktaarsed fludarabiini ja alemtuzumabi suhtes (mida defineeriti kui vähemalt osalise ravivastuse mitteraavutamist fludarabiini või alemtuzumabi suhtes või haiguse progresseerumist 6 kuu jooksul pärast fludarabiini või alemtuzumabi viimase annuse manustamist). Uuringueelsed tsütogeneetilised (FISH) andmed olid olemas 209 patsiendi kohta. 36 patsiendil oli normaalne karüotüüp ja kromosoomiaberratsioonid tehti kindlaks 174 patsiendil; 47 patsiendil esines 17p deletsioon, 73 patsiendil 11q deletsioon, 23 patsiendil trisoomia 12q ja 31 patsiendil 13q deletsioon ainsa aberratsioonina.

Üldine ravivastuse määr oli 49% fludarabiini ja alemtuzumabi suhtes refraktaarsetel patsientidel (vt tabel 3, uuringu efektiivsusandmete kokkuvõte). Eelnevalt monoterapiaplane või kombinatsioonis teiste ravimitega rituksimabi saanud patsientidel oli sarnane Arzerra-ravile reageerimise määr nagu nendel, kes ei olnud eelnevalt rituksimabi saanud.

Tabel 3. Arzerra-ravile reageerimise kokkuvõte refraktaarse kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel

(Esmane) tulemusnäitaja ¹	Fludarabiini ja alemtuzumabi suhtes refraktaarsed patsiendid n = 95
Üldine ravivastuse määr Ravile reageerinud patsiendid, n (%) 95,3% CI (%)	47 (49) 39, 60
Ravivastuse määr eelnevalt rituksimab-ravi saanud patsientidel Ravile reageerinud patsiendid, n (%) 95% CI (%)	25/56 (45) 31, 59
Ravivastuse määr kromosomaalse häirega patsientidel 17p deletsioon Ravile reageerinud patsiendid, n (%) 95% CI (%)	10/27 (37) 19, 58
11q deletsioon Ravile reageerinud patsiendid, n (%) 95% CI (%)	15/32 (47) 29, 65
Üldise elulemuse mediaan Kuud 95% CI	13,9 9,9, 18,6
Progressioonivaba elulemus Kuud 95% CI	4,6 3,9, 6,3
Ravivastuse kestuse mediaan Kuud 95% CI	5,5 3,7, 7,2
Aja mediaan järgmise KLL ravini Kuud 95% CI	8,5 7,2, 9,9
¹ Üldisele ravivastusele andis hinnangu sõltumatu ravivastuse hindamise komisjon, kasutades kroonilise lümfotsütaarse leukeemia 1996. a NCI-WG juhiseid.	

Paranemist demonstreeriti ka NCI-WG ravivastuse kriteeriumide komponentide osas, milleks oli konstitutsionaalsete sümptomite, lümfadenopaatia, organomegaalia või tsütopeeniatega seotud paranemine (vt tabel 4).

Tabel 4. Minimaalselt 2 kuud kestnud kliinilise paranemise kokkuvõte refraktaarsetel patsientidel, kellel esinesid ravieelsed kõrvalekalded

Efektiivsuse tulemusnäitaja või hematoloogiline parameeter ^a	Kasu saanud patsiendid/ravieelse kõrvalekaldega patsiendid (%)
	Fludarabiini ja alemtuzumabi suhtes refraktaarsed patsiendid
Lümfotsüütide arv	
$\geq 50\%$ langus	49/71 (69)
Normaliseerumine ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Konstitutsionaalsete sümptomite täielik taandumine ^b	21/47 (45)
Lümfadenopaatia ^c	
$\geq 50\%$ paranemine	51/88 (58)
Täielik taandumine	17/88 (19)
Splenomegaalia	
$\geq 50\%$ paranemine	27/47 (57)
Täielik taandumine	23/47 (49)
Hepatomegaalia	
$\geq 50\%$ paranemine	14/24 (58)
Täielik taandumine	11/24 (46)
Hemoglobiin < 11 g/dl ravieelselt kuni > 11 g/dl pärast ravi alustamist	12/49 (24)
Trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$ ravieelselt kuni $> 50\%$ tõus või $> 100 \times 10^9/l$ pärast ravi alustamist	19/50 (38)
Neutrofiilide arv $< 1 \times 10^9/l$ ravieelselt kuni $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Välistab patsientide visiitid alates esimese vereülekande kuupäevast, ravi alustamisest erütropoetiini või kasvufaktoritega. Puuduvate algandmetega patsientide puhul kanti kuni ravi alguseni edasi viimased skriiningu/plaanivälised andmed.	
^b Konstitutsionaalsete sümptomite (palavik, öine higistamine, väsimus, kaalulangus) täielik taandumine, mida defineeriti kui sümptomite esinemist ravieelselt ning nende järgnevat puudumist.	
^c Lümfadenopaatiat mõõdeti suurima läbimõõduga lümfisõlmede summana, hinnatuna arstlikul läbivaatusel.	

Arzerra't manustati ka massiivse lümfadenopaatiaga (mida defineeriti kui vähemalt ühte lümfisõlme > 5 cm) patsientide grupile ($n=112$), kes olid refraktaarsed ka fludarabiini suhtes. Üldine ravivastuse määr selles grupis oli 43% (95,3% CI: 33, 53). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 5,5 kuud (95% CI: 4,6, 6,4) ja üldise elulemuse mediaan 17,4 kuud (95% CI: 15,0, 24,0). Ravivastuse määr eelnevalt rituksimab-ravi saanud patsientidel oli 38% (95% CI: 23, 61). Nendel patsientidel täheldati eespool kirjeldatud efektiivsuse tulemusnäitajate ja hematoloogiliste parameetrite osas võrreldavat kliinilist paranemist nii fludarabiini kui alemtuzumabi suhtes refraktaarsete patsientidega.

Lisaks raviti Arzerra'ga patsientide gruppi ($n=16$), kes ei talunud/kellele ei sobinud ravi fludarabiiniga ja/või kes ei talunud ravi alemtuzumabiga. Üldine ravivastuse määr selles grupis oli 63% (95,3% CI: 35, 85).

Kahe uuringurühmaga avatud randomiseeritud uuringus (OMB114242), mis viidi läbi massiivse lümfadenopaatiaga fludarabiini suhtes refraktaarse KLL-iga patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud vähemalt 2 eelnevat raviskeemi (n=122), võrreldi Arzerra monoterapiat (n=79) arstide valitud raviga (n=43). Puudus statistiliselt oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli sõltumatu hindamiskomisjoni hinnatud progressioonivaba elulemus (5,4 vs. 3,6 kuud, HR=0,79, p=0,27). Arzerra monoterapia rühmas täheldatud progressioonivaba elulemus oli võrreldav uuringus Hx-CD20-406 Arzerra monoterapia puhul täheldatud tulemustega.

Annuse leidmise uuringus (Hx-CD20-402) osales 33 retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsienti. Patsientide vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 27...82 aastat), nendest enamik olid mehed (58%) ja kõik valge nahavärviga. Ravi Arzerra'ga (neli üks kord nädalas manustatud infusiooni) viis objektiivse ravivastuse määraneni 50% suurima annuse grupis (1. annus: 500 mg, 2., 3. ja 4. annus: 2000 mg) ning hõlmas 12 osalist remissiooni ja ühte nodulaarset osalist remissiooni. Suurima annuse grupis oli aja mediaan haiguse progresseerumiseni 15,6 nädalat (95% CI: 15, 22,6) kogu analüüsi populatsioonis ja 23 nädalat (CI: 20, 31) ravile reageerinud patsientide seas. Ravivastuse kestus oli 16 nädalat (CI: 13, 19) ning aeg järgmise KLL ravini 52,4 nädalat (CI: 36,9 – mittehinnatav).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Arzerra'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kroonilise lümfotsütaarse leukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldiselt oli ofatumumabi farmakokineetika erinevate näidustuste korral sarnane, sõltumata sellest, kas kasutatakse monoterapiana või kombinatsioonis fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga või kloorambutsiiliga. Ofatumumabi farmakokineetika on mittelineaarne, kuna kliirens väheneb aja jooksul.

Imendumine

Arzerra't manustatakse veeniinfusiooni teel; seetõttu ei ole imendumine asjakohane.

Jaotumine

Ofatumumabil on väike jaotusruumala, keskmised Vss väärtused jäävad vahemikku 1,7...8,1 l erinevate uuringute, annusetasemete ja infusioonide arvu puhul.

Biotransformatsioon

Ofatumumab on valk, mille puhul on arvatav metaboolne rada lagundamine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks kõikjal leiduvate proteolüütiliste ensüümide poolt. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Eritumine

Ofatumumab elimineerub kahel viisil: sihtmärgist sõltumatu tee nagu teistel IgG molekulidel ja sihtmärgi poolt vahendatud tee, mis on seotud B-rakkudega seondumisega. Pärast ofatumumabi esimest infusiooni täheldati CD20⁺ B-rakkude arvu kiiret ja püsivat vähenemist, mille tagajärjel jäi järgnevate infusioonide puhul antikehaga seondumiseks väiksem arv CD20⁺ rakke. Selle tulemusena olid pärast hilisemaid infusioone ofatumumabi kliirensi väärtused madalamad ja t_{1/2} väärtused oluliselt suuremad kui pärast esimest infusiooni; korduvate iganädalaste infusioonide puhul suurenesid ofatumumabi AUC ja C_{max} väärtused rohkem kui oli oodatav akumulatsioon esimese infusiooni andmete põhjal.

Ofatumumabi farmakokineetilised omadused nii monoterapia kui kombinatsioonravi korral on koondatud tabelisse 5.

Tabel 5 Ofatumumabi farmakokineetilised omadused (geomeetriline keskmine)

Populatsioon (ravi)	Annustamisrežiim	Tsükkel ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _½ (päevad)
Refraktaarne KLL (ofatumumab)	1. infusioon (300 mg)	Tsükkel 1	61,4			
	2000 mg: 8 iganädalast infusiooni, millele järgneb 4 igakuist infusiooni	12. annus	827	166000	12,1	11,5
Eelnevalt ravimata patsiendid (ofatumumab + kloorambutsiil)	1. infusioon (300 mg)	Tsükkel 1	51,8	2620		
	1000 mg igakuised infusioonid	Tsükkel 4	285	65100	15,4	18,5
Retsidiveerunud KLL (ofatumumab + FC)	1. infusioon (300 mg)	Tsükkel 1	61,4	3560		
	1000 mg 1. tsükli 8. päeval, millele järgneb igakuiselt 1000 mg infusioon	Tsükkel 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Tsükli number, mille kohta on tabelis farmakokineetilised näitajad esitatud.

C_{max}: maksimaalne ofatumumabi kontsentratsioon infusiooni lõpus, AUC: kokkupuude ofatumumabiga annustamisperioodi vältel, CL: ofatumumabi kliirens pärast korduvaid annuseid, T_½: poolväärtusaeg

Numbrid on ümardatud kolme tüvenumbrini

Patsientide erirühmad

Eakad (≥65-aastased)

21...87-aastaste patsientidega läbi viidud ristuva ülesehitusega uuringu populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud vanus oluline ofatumumabi farmakokineetikat mõjutav tegur.

Lapsed

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Sugu

Ristuva ülesehitusega uuringu populatsiooni analüüsi põhjal oli sool mõõdukas toime (12%) ofatumumabi tsentraalsele jaotusruumalale, suuremaid C_{max} ja AUC väärtusi täheldati naispatsientidel (48% sellesse analüüsi kaasatud patsientidest olid mehed ja 52% naised); neid toimeid ei loeta kliiniliselt olulisteks ning annuse muutmise ei ole soovitatav.

Neerukahjustus

Kalkuleeritud kreatiniini kliirensi algväärtus ei olnud ofatumumabi farmakokineetikat oluliselt mõjutav tegur ristuva ülesehitusega uuringu populatsiooni analüüsis patsientidel, kellel jäid kalkuleeritud kreatiniini kliirensi väärtused vahemikku 26...287 ml/min. Annuse muutmist ei soovitata kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens >30 ml/min). Raske neerukahjustusega patsientide (kreatiniini kliirens <30 ml/min) kohta on farmakokineetilisi andmeid piiratud hulgal.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju hindamiseks ei ole nõuetekohaseid uuringuid läbi viidud. IgG1 molekule (nagu ofatumumabi) kataboliseerivad proteolüütilised ensüümid, mida ei leidu ainult maksakoes; seetõttu ei avalda maksafunktsiooni muutused tõenäoliselt mõju ofatumumabi eliminatsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed ei näita kahjulikku toimet inimesele.

Ravimi intravenoosel ja subkutaansel manustamisel ahvidele vähenes ootuspäraselt perifeersete ja lümfikoe B-rakkude arv, millega ei kaasnenud toksikoloogilisi leide. Ootuspäraselt täheldati ka IgG humoraalse immuunvastuse vähenemist meriteo hemotsüaniini suhtes, kuid puudus mõju hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidele. Üksikutel loomadel täheldati suurenenud erütrotsüütide lagunemist, mis oli arvatavasti tingitud ahvi ravimivastastest antikehadest, mis katsid erütrotsüüte. Nendel ahvidel täheldatud retikulotsüütide arvu vastav suurenemine näitas regeneratiivset vastust luuüdi poolt.

Ofatumumabi intravenoosne manustamine tiinetele makaakidele annuses 100 mg/kg üks kord nädalas 20. kuni 50. gestatsioonipäevani ei põhjustanud emaslooma või loote toksilisust või teratogeensust. Organogeneesi lõpuks (gestatsiooni 48. päev) oli ofatumumabi ekspositsioon (AUC_{0-48}) vastavuses 0,46-kordse kuni 3,6-kordse väärtusega, mis saavutatakse inimesel pärast 8 infusiooni manustades 2000 mg maksimaalset soovitatud annust inimesel (*maximum recommended human dose* MRHD). 100. gestatsioonipäeval täheldati ofatumumabi farmakoloogilise toimega seotud B-rakkude arvu vähenemist loote nabaväädiveres ja loote põrnakoes. Võrreldes kontrollrühmaga vähenes põrna kaal väiksema annusega rühmas ligikaudu 15% ja kõrge annusega rühmas 30%. Pre- ja postnataalse arengu uuringuid ei ole läbi viidud. Postnataalset taastumist ei ole seetõttu demonstreeritud.

Kuna ofatumumab on monoklonaalne antikeha, ei ole ofatumumabiga läbi viidud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin
Naatriumatsetaat (E262)
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Edetaatdinaatrium (E386)
Vesinikkloriidhape (E507) (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal

3 aastat.

Lahjendatud infusioonilahus

Keemilist ja füüsikalist kasutamisaegset stabiilsust on demonstreeritud 48 tunni jooksul ümbritseva keskkonna tingimustes (temperatuuril alla 25°C).

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamiseelsete säilitusaegade ja –tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

Bromobutüülkummist korgi ja alumiiniumist kattekorgiga läbipaistev I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 5 ml infusioonilahuse kontsentraati.

Arzerra on saadaval 3 viaali sisaldavate pakenditena.

Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat

Lateksivabast bromobutüülkummist korgi ja alumiiniumist kattekorgiga läbipaistev I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 50 ml infusioonilahuse kontsentraati.

Arzerra on saadaval 1 viaali sisaldavate pakenditena.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendamine

Arzerra infusioonilahuse kontsentraat ei sisalda säilitusaineid; seetõttu peab lahjendamine aset leidma aseptilistes tingimustes. Lahjendatud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul pärast valmistamist. Pärast seda aega kasutamata jäänud lahus tuleb minema visata.

Enne Arzerra lahjendamist

Enne lahjendamist kontrollida Arzerra kontsentraati võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Ofatumumab peab olema värvitu või helekollane lahus. Mitte kasutada Arzerra kontsentraati, mille värvus on muutunud.

Ärge loksutage ofatumumabi viaali.

Kuidas infusioonilahust lahjendada

Enne manustamist tuleb Arzerra kontsentraat lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses, kasutades aseptilist tehnikat.

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

300 mg annus: Kasutada 3 viaali (kokku 15 ml, 5 ml viaali kohta)

- Eemaldada ja visata minema 15 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 1000 ml kotist;
- Eemaldada kõigist kolmest viaalist 5 ml ofatumumabi ja süstida 1000 ml kotti;
- Mitte loksutada, segada lahjendatud lahust ettevaatlikult pöörates.

Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat

1000 mg annus: Kasutada 1 viaal (kokku 50 ml, 50 ml viaali kohta)

- Eemaldada ja visata minema 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 1000 ml kotist;
- Eemaldada viaalist 50 ml ofatumumabi ja süstida 1000 ml kotti;
- Mitte loksutada, segada lahjendatud lahust ettevaatlikult pöörates.

2000 mg annus: Kasutada 2 viaali (kokku 100 ml, 50 ml viaali kohta)

- Eemaldada ja visata minema 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 1000 ml kotist;
- Eemaldada mõlemast viaalist 50 ml ofatumumabi ja süstida 1000 ml kotti;
- Mitte loksutada, segada lahjendatud lahust ettevaatlikult pöörates.

Kuidas lahjendatud lahust manustada

Arzerra't ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena. Manustamiseks kasutada infusioonipumpa.

Infusioon peab olema lõppenud 24 tunni jooksul pärast infusioonilahuse valmistamist. Pärast seda aega kasutamata jäänud lahus tuleb minema visata.

Arzerra't ei tohi segada või manustada ühe infusioonina koos teiste ravimite või intravenoossete lahustega. Selle vältimiseks loputada infusioonisüsteemi enne ja pärast ofatumumabi manustamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Eelnevalt ravimata KLL ja retsidiveerunud KLL

Esimese infusiooni kestus on 4,5 tundi (vt lõik 4.2), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile:

Kui esimene infusioon on lõppenud ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa, võib ülejäänud 1000 mg infusioonide kestuseks olla 4 tundi (vt lõik 4.2), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile. Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning patsiendi seisundi stabiliseerumisel taas alustada (täiendavat teavet vt lõigust 4.2).

Infusioonide manustamisskeem

Aeg pärast infusiooni alustamist (minutid)	Infusioon 1	Järgnevad infusioonid*
	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)
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

* Kui eelnev infusioon on lõppenud ilma tõsiste infusiooniga seotud kõrvaltoimeteta. Kui täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning taas alustada, kui patsiendi seisund on stabiilne (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).

Refraktaarne KLL

Esimese ja teise infusiooni kestus on 6,5 tundi (vt lõik 4.2), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile:

Kui teine infusioon on lõppenud ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa, võib ülejäänud infusioonide (3...12) kestuseks olla 4 tundi (vt lõik 4.2), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile. Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning patsiendi seisundi stabiliseerumisel taas alustada (täiendavat teavet vt lõigust 4.2).

Infusioonide manustamisskeem

Aeg pärast infusiooni alustamist (minutid)	Infusioonid 1 ja 2	Infusioonid 3* kuni 12
	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)
0...30	12	25
31...60	25	50
61...90	50	100
91...120	100	200
121+	200	400

* Kui teine infusioon on lõppenud ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa, võib ülejäänud infusioonide (3...12) kestuseks olla 4 tundi (vt lõik 4.2), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile. Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning patsiendi seisundi stabiliseerumisel taas alustada (täiendavat teavet vt lõigust 4.2).

Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb infusioonikiirust vähendada (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaadi hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentratsioon

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentratsioon

EU/1/10/625/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. veebruar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ofatumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 20 mg ofatumumabi.
Üks viaal sisaldab 100 mg ofatumumabi 5 ml-s.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiin, naatriumatsetaat (E262), naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), edetaatdinaatrium (E386), vesinikkloriidhape (E507), süstevesi. Täiendavat teavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

100 mg/5 ml

3 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/625/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Arzerra 100 mg steriilne kontsentraat
Ofatumumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ofatumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 20 mg ofatumumabi.
Üks viaal sisaldab 1000 mg ofatumumabi 50 ml-s.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiin, naatriumatsetaat (E262), naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), edetaatdinaatrium (E386), vesinikkloriidhape (E507), süstevesi. Täiendavat teavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

1000 mg/50 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/625/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Arzerra 1000 mg steriilne kontsentraat
Ofatumumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 mg/50 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Arzerra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat Arzerra 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat ofatumumab (*Ofatumumabum*)

Enne, kui teile manustatakse ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Arzerra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Arzerra't
3. Kuidas Arzerra't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arzerra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arzerra ja milleks seda kasutatakse

Arzerra sisaldab ofatumumabi, mis kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatud ravimite rühma.

Arzerra't kasutatakse kroonilise lümfoidse leukeemia (KLL) raviks. KLL on verevähk, mis kahjustab lümfotsüütideks nimetatud valgevereliblesid. Selle haiguse korral lümfotsüüdid paljunevad liiga kiiresti ja nende eluiga on liiga pikk, mistõttu neid ringleb veres liiga palju. Haigus võib tabada ka teisi elundeid. Arzerra's sisalduv antikeha tunneb ära teatud aine lümfotsüütide pinnal ja kutsub esile lümfotsüütide surma.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Arzerra't

Teile ei tohi Arzerra't manustada:

- kui olete ofatumumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6) allergiline.

Kui arvate, et see võib kehtida teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile manustatakse Arzerra't, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on olnud **probleeme südamega**,
- kui te põete **kopsuhaigust**.

Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga. Te võite Arzerra-ravi ajal vajada täiendavat tervisekontrolli.

Arst võib määrata elektrolüüdid, nt magneesiumi ja kaaliumi, sisaldust teie veres enne Arzerra-ravi alustamist ja ravi ajal. Arst võib määrata teile ravi elektrolüütide tasakaaluhäirete korrigeerimiseks.

Vaktsineerimine ja Arzerra

Võimaliku vaktsineerimise korral teavitage oma arsti või vaktsiini manustavat isikut sellest, et saate ravi Arzerra'ga. Vaktsiini suhtes võib tekkida nõrgem immuunvastus, mis ei pruugi tagada täielikku kaitset.

B-hepatiit

Enne Arzerra-ravi alustamist tuleb teid kontrollida B-hepatiidi (maksahaigus) suhtes. Kui olete põdenud B-hepatiiti, võib Arzerra põhjustada selle taasaktiveerumist. Selle vältimiseks võib arst ravida teid sobiva viirusevastase ravimiga.

Kui te põete või olete põdenud B-hepatiiti, rääkige sellest arstile enne Arzerra manustamist.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Sellist tüüpi ravimid (monoklonaalsed antikehad) võivad manustamisel põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone. Võimalike reaktsioonide tekkevõimaluse vähendamiseks manustatakse teile selliseid ravimeid nagu antihistamiinikumid (allergiavastased ravimid), steroidid (hormoonid) või valuvaigistid. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui arvate, et teil on selline reaktsioon tekkinud kunagi varem, teavitage sellest arsti enne Arzerra manustamist.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Selliste ravimite nagu Arzerra puhul on kirjeldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatia, mis on tõsine ja eluohtlik ajuhaigus. **Teavitage oma arsti otsekohe sellest**, kui teil tekib mälukaotus, mõtlemishäired, raskendatud kõndimine või nägemise kaotus. Kui need sümptomid esinesid enne Arzerra-ravi alustamist, **teavitage oma arsti otsekohe** nende sümptomite igasugustest muutustest.

Soolesulgus

Kui teil tekib kõhukinnisus, kõhu paistetus või kõhuvalu, **teavitage oma arsti otsekohe**. Need võivad olla soolesulguse sümptomid, eriti ravi algusetappides.

Lapsed ja noorukid

Arzerra toime lastel ja noorukitel on teadmata. Seetõttu ei soovitata Arzerra't lastel ja noorukitel kasutada.

Muud ravimid ja Arzerra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka taimseid preparaate ja teisi ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Arzerra kasutamine raseduse ajal ei ole tavaliselt soovitatav.

- Teavitage oma arsti sellest, kui te olete rase, imetate või arvate enda olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst kaalub Arzerra raseduse ajal kasutamise seotud kasu teile ja võimalikke riske lapsele.
- Arzerra-ravi ajal ja 12 kuud pärast Arzerra viimast annust tuleb raseduse vältimiseks kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Kui te kavatsete rasestuda pärast selle aja möödumist, küsige oma arstilt nõu.
- Kui peaksite Arzerra-ravi ajal rasestuma, rääkige sellest oma arstile.

Ei ole teada, kas Arzerra's sisalduvad koostisained erituvad rinnapiima. Rinnaga toitmist ei soovitata Arzerra-ravi ajal ja 12 kuud pärast viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arzerra ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Arzerra sisaldab naatriumi

Arzerra sisaldab 34,8 mg naatriumi iga 300 mg annuse, 116 mg naatriumi iga 1000 mg annuse ja 232 mg naatriumi iga 2000 mg annuse kohta. Sellega tuleb arvestada juhul, kui olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Arzerra't manustatakse

Kui teil on küsimusi Arzerra kasutamise kohta, pöörduge ravimit manustava arsti või meditsiiniõe poole.

Tavaline annus

Arzerra tavaline annus esimese infusiooni puhul on 300 mg. Ülejäänud infusioonide puhul seda annust suurendatakse, tavaliselt 1000 mg või 2000 mg-ni.

Kuidas ravimit manustatakse

Arzerra't manustatakse veeni (veenisiselt ehk intravenoosselt) mitu tundi kestva infusiooni (veeni tilgutamise) teel.

Kui te ei ole varem KLL-i ravi saanud, saate te maksimaalselt 13 infusiooni. Te saate esimese infusiooni, millele 7 päeva pärast järgneb teine infusioon. Ülejäänud infusioonid manustatakse seejärel üks kord kuus kuni 11 kuu vältel.

Kui te olete varem KLL-i ravi saanud, kuid haigus on tagasi tulnud, koosneb ravikuur tavaliselt 7 infusioonist. Te saate esimese infusiooni, millele 7 päeva pärast järgneb teine infusioon. Ülejäänud infusioonid manustatakse seejärel üks kord kuus kuni 6 kuu vältel.

Kui te olete varem KLL-i ravi saanud, koosneb ravikuur tavaliselt 12 infusioonist. Kaheksa nädala jooksul saate infusiooni üks kord nädalas. Sellele järgneb 4...5-nädalane paus. Ülejäänud infusioonid manustatakse seejärel üks kord kuus nelja kuu jooksul.

Enne iga infusiooni manustatavad ravimid

Enne iga Arzerra infusiooni saate **premedikatsiooni** ehk eelravi – ravimeid, mis aitavad vähendada infusiooniga seotud reaktsioone. Nendeks võivad olla antihistamiinikumid, steroidid ja valuvaigistid. Teid jälgitakse hoolikalt ning võimalike reaktsioonide korral teid ravitakse.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Sellist tüüpi ravimid (monoklonaalsed antikehad) võivad põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mis on mõnikord tõsised ja võivad lõppeda surmaga. Need tekivad suurema tõenäosusega esimese ravi puhul.

Infusiooniga seotud reaktsiooni väga sageli esinevad sümptomid (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st):

- iiveldus
- palavik
- nahalööve
- õhupuudus, köha
- kõhulahtisus
- energiapuudus

Infusiooniga seotud reaktsiooni sageli esinevad sümptomid (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- allergilised reaktsioonid, mõnikord raskekujulised, mille sümptomitena võivad esineda kublad ja sügelev lööve (nõgestõbi), näo ja suu turse (angioödeem), mis põhjustab hingamisraskust ja kollapsit
- hingamisraskus, õhupuudus, rindkere pingsus, köha
- madal vererõhk (võib püsti tõusmisel põhjustada peapööritust)
- õhetus

- liighigistamine
- värisemine või külmavärinad
- kiire südametegevus
- peavalu
- seljavalu
- kõrge vererõhk
- kurguvalu või –ärritus
- ninakinnisus

Infusiooniga seotud reaktsiooni aeg-ajalt esinevad sümptomid (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- anafülaktilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline šokk, mille sümptomitena võivad esineda õhupuudus või hingamisraskus, vilisev hingamine või köha, peapööritus, pearinglus, muutused teadvusseisundis, madal vererõhk, koos kerge üldise sügelusega või ilma, nahapunetus, näo- ja/või kõriturse, huulte, keele või naha värvumine sinakaks
- vedeliku kogunemine kopsudes (kopsuturse), mis põhjustab hingeldust
- aeglane südametegevus
- huulte ja jäsemete sinakaks värvumine (hüpkas või võimalik sümptom)

Kui teil tekib mõni nimetatud sümptomitest, rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st:

- sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad, kurguvalu või suuhaavandid, mis tekivad infektsiooni tõttu
- palavik, köha, hingamisraskus, vilisev hingamine, mis on kopsu- või hingamisteede (respiatoorsed) infektsiooni, näiteks kopsupõletiku, võimalikud sümptomid
- kurguvalu, survetunne või valu põskedes ja laubal, kõrva-, nina- ja kurgupõletikud.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- madal valgevereliblede arv (neutropeenia)
- madal punavereliblede arv (aneemia).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st:

- palavik või ka väga madal kehatemperatuur, valu rinnus, õhupuudus või hingamissageduse suurenemine, vappumine, külmavärinad, segasusseisund, pearinglus, uriinierituse vähenemine ja kiire pulss (veremürgistuse nähud)
- raskendatud või valulik urineerimine, suurenenud vajadus urineerida, kuseteede infektsioonid
- vöötohatis, külmavillid (potentsiaalselt tõsise herpesviirusinfektsiooni võimalikud sümptomid)

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- madal vereliistakute arv (need on rakud, mis aitavad verel hüübida).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100st:

- soolesulgus, mis võib avalduda kõhuvaluna.
 - Kui teil esineb püsiv kõhuvalu, **pöörduge nüüpea kui võimalik arsti poole.**
- Kollane nahk ja silmad, iiveldus, söögiisu vähenemine, tume uriin (B-hepatiidi viiruse infektsiooni või selle reaktiveerumise sümptomid)
- Mälukaotus, mõtlemisraskused, käimiskraskused või nägemise kaotus (progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia võimalikud sümptomid)

- kaaliumi-, fosfaadi- ja kusi happesisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada neeruprobleeme (tuumori lüüsi sündroom)
Selle seisundi sümptomid on järgmised:
 - tavalisest väiksem uriinieritus
 - lihasspasmid
 Kui märkate neid sümptomeid, **võtke oma arstiga ühendust niipea kui võimalik.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- verehüübivuse häired
- luuüdi ei tooda piisavalt punaseid või valgeid vereliblesid

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arzerra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Hoida lahjendatud infusioonilahust temperatuuril 2°C...8°C ja kasutada ära 24 tunni jooksul. Kasutamata jäänud infusioonilahus tuleb minema visata 24 tundi pärast valmistamist.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arzerra sisaldab

- Toimeaine on ofatumumab. Kontsentradi 1 ml sisaldab 20 mg ofatumumabi.
- Abiained on arginiin, naatriumatsetaat (E262), naatriumkloriid, polüsorbaat 80 (E433), edetaatnaatrium (E386), vesinikkloriidhape (E507) (pH korrigeerimiseks), süstevesi (vt lõik 2 „Arzerra sisaldab naatriumi“).

Kuidas Arzerra välja näeb ja pakendi sisu

Arzerra on värvitu või helekollane infusioonilahuse kontsentraat.

Arzerra 100 mg pakendis on 3 viaali. Iga klaasviaal on suletud lateksivaba kummikorgi ja alumiiniumist kattekorgiga ning sisaldab 5 ml kontsentradi (100 mg ofatumumabi).

Arzerra 1000 mg pakendis on 1 viaal. Iga klaasviaal on suletud lateksivaba kummikorgi ja alumiiniumist kattekorgiga ning sisaldab 50 ml kontsentradi (1000 mg ofatumumabi).

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

Tootja

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Ühendkuningriik

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 Hungária 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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1) Enne Arzerra lahjendamist

Enne lahjendamist kontrollida Arzerra kontsentraati võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Ofatumumab peab olema värvitu või helekollane lahus. Mitte kasutada Arzerra kontsentraati, mille värvus on muutunud.

Ärge loksutage ofatumumabi viaali.

2) Kuidas infusioonilahust lahjendada

Enne manustamist tuleb Arzerra kontsentraat lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses, kasutades aseptilist tehnikat.

300 mg annus - kasutada kolm 100 mg/5 ml viaali (kokku 15 ml, 5 ml viaali kohta):

- Eemaldada ja visata minema 15 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 1000 ml kotist;
- Eemaldada kõigist kolmest 100 mg viaalist 5 ml ofatumumabi ja süstida 1000 ml kotti;
- Mitte loksutada, segada lahjendatud lahust ettevaatlikult pöörates.

1000 mg annus - kasutada üht 1000 mg/50 ml viaali (kokku 50 ml, 50 ml viaali kohta):

- Eemaldada ja visata minema 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 1000 ml kotist;
- Eemaldada 1000 mg viaalist 50 ml ofatumumabi ja süstida 1000 ml kotti;
- Mitte loksutada, segada lahjendatud lahust ettevaatlikult pöörates.

2000 mg annus - kasutada kaht 1000 mg/50 ml viaali (kokku 100 ml, 50 ml viaali kohta):

- Eemaldada ja visata minema 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 1000 ml kotist;
- Eemaldada mõlemast 1000 mg viaalist 50 ml ofatumumabi ja süstida 1000 ml kotti;
- Mitte loksutada, segada lahjendatud lahust ettevaatlikult pöörates.

3) Kuidas lahjendatud lahust manustada

Arzerra't ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena. Manustamiseks kasutada infusioonipumpa.

Infusioon peab olema lõppenud 24 tunni jooksul pärast infusioonilahuse valmistamist. Pärast seda aega kasutamata jäänud lahus tuleb minema visata.

Arzerra't ei tohi segada või manustada ühe infusioonina koos teiste ravimite või intravenoossete lahustega. Selle vältimiseks loputada infusioonisüsteemi enne ja pärast ofatumumabi manustamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Eelnevalt ravimata KLL ja retsidiveerunud KLL:

Esimese infusiooni kestus on 4,5 tundi (vt lõik 4.2 ravimi omaduste kokkuvõttes), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile:

Kui esimene infusioon on lõppenud ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa, võib ülejäänud 1000 mg infusioonide kestuseks olla 4 tundi (vt lõik 4.2 ravimi omaduste kokkuvõttes), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile. Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning patsiendi seisundi stabiliseerumisel taas alustada (täiendavat teavet vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2).

Infusioonide manustamisskeem

Aeg pärast infusiooni alustamist (minutid)	Infusioon 1	Järgnevad infusioonid*
	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)
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

* Kui eelnev infusioon on lõppenud ilma tõsiste kõrvaltoimeteta. Kui täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning taas alustada, kui patsiendi seisund on stabiilne (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Refraktaarne KLL:

Esimese ja teise infusiooni kestus on 6,5 tundi (vt lõik 4.2 ravimi omaduste kokkuvõttes), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile:

Kui teine infusioon on lõppenud ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa, võib ülejäänud infusioonide (3...12) kestuseks olla 4 tundi (vt lõik 4.2 ravimi omaduste kokkuvõttes), manustatuna perifeerse veenitee või püsikateetri kaudu vastavalt järgmisele skeemile. Kui infusiooni ajal täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning patsiendi seisundi stabiliseerumisel taas alustada (täiendavat teavet vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2)

Infusioonide manustamisskeem

Aeg pärast infusiooni alustamist (minutid)	Infusioonid 1 ja 2	Infusioonid 3* kuni 12
	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)	Infusiooni kiirus (ml/tunnis)
0...30	12	25
31...60	25	50
61...90	50	100
91...120	100	200
121+	200	400

* Kui teine infusioon on lõppenud ilma tõsiste infusiooniga seotud kõrvaltoimeteta. Kui täheldatakse infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, tuleb infusioon katkestada ning taas alustada, kui patsiendi seisund on stabiilne (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.