

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat indeholder 20 mg ofatumumab.

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske

Hvert hætteglas indeholder 100 mg ofatumumab i 5 ml.

Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske

Hvert hætteglas indeholder 1000 mg ofatumumab i 50 ml.

Ofatumumab er et humant, monoklonalt antistof, som produceres i en rekombinant murin cellelinje (NS0).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 34,8 mg natrium pr. 300 mg dosis, 116 mg natrium pr. 1000 mg dosis og 232 mg natrium pr. 2000 mg dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til svagt gul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tidligere ubehandlet kronisk, lymfatisk leukæmi (CLL)

Arzerra er i kombination med chlorambucil eller bendamustin indiceret til behandling af voksne patienter med CLL, der ikke tidligere har fået behandling, og som ikke er egnet til behandling baseret på fludarabin.

Se pkt. 5.1 for yderligere information.

Recidiverende CLL

Arzerra er i kombination med fludarabin og cyclophosphamid indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende CLL.

Se pkt. 5.1 for yderligere information.

Refraktær CLL

Arzerra er indiceret til behandling af voksne patienter med CLL, der er refraktære over for fludarabin og alemtuzumab.

Se pkt. 5.1 for yderligere information.

4.2 Dosering og administration

Arzerra skal administreres under tilsyn af en læge med erfaring i behandling af cancer og i omgivelser, hvor der er komplet genoplivningsudstyr inden for rækkevidde.

Monitorering

Under administration af ofatumumab skal patienten monitoreres tæt for tegn på infusionsrelaterede reaktioner, herunder cytokinfrigivelsessyndrom, særligt under den første infusion.

Præmedicinering

Patienten skal modtage præmedicinering med følgende lægemidler i 30 minutter til 2 timer inden hver infusion af Arzerra i overensstemmelse med følgende doseringsskemaer:

Præmedicineringsskema for Arzerra

	Tidligere ubehandlet CLL eller recidiverende CLL		Refraktær CLL			
Infusionsantal	1 og 2	3 til n*	1 og 2	3 til 8	9	10 til 12
Intravenøst kortikosteroid (prednisolon eller tilsvarende)	50 mg	0 til 50 mg**	100 mg	0 til 100 mg**	100 mg	50 til 100 mg***
Oral paracetamol (acetaminophen)	1000 mg					
Oral eller intravenøst antihistamin	Diphenhydramin 50 mg eller cetirizin 10 mg (eller tilsvarende)					
*Op til 13 infusioner for tidligere ubehandlet CLL; op til 7 infusioner for recidiverende CLL						
**Lægen kan vurdere enten at reducere eller udelade kortikosteroid for den efterfølgende infusion, hvis der ikke forekom en alvorlig infusionsrelateret bivirkning ved den/de tidligere infusion(er).						
***Lægen kan vurdere at reducere kortikosteroid for de efterfølgende infusioner, hvis der ikke forekom en alvorlig infusionsrelateret bivirkning.						

Dosering

Tidligere ubehandlet CLL

Ved tidligere ubehandlet CLL er den anbefalede dosis og doseringsskema:

- Cyklus 1: 300 mg på dag 1 efterfulgt en uge senere af 1000 mg på dag 8.
- Efterfølgende cyklusser (indtil bedste respons er opnået eller maksimalt 12 cyklusser): 1000 mg på dag 1 (hver 28. dag).

Hver cyklus varer 28 dage, og der regnes fra 1 dag i cyklussen.

Bedste respons er et klinisk respons, som ikke forbedres efter yderligere 3 behandlingscyklusser.

Recidiverende CLL

Ved recidiverende CLL er den anbefalede dosis og doseringsskema:

- Cyklus 1: 300 mg på dag 1 efterfulgt af 1000 mg en uge senere på dag 8
- Efterfølgende cyklusser (i op til maksimalt 6 cyklusser i alt): 1000 mg på dag 1 hver 28 dag.

Hver cyklus varer 28 dage, og der regnes fra 1 dag i cyklussen.

Tidligere ubehandlet CLL og recidiverende CLL

Første infusion

Den initiale infusionshastighed ved den første Arzerra-infusion er 12 ml/time. Under infusionen øges hastigheden hvert 30. minut til maksimalt 400 ml/time (se pkt. 6.6). I tilfælde af en infusionsrelateret bivirkning under infusionen, se afsnittet "Dosisjustering og genoptagelse af behandling efter infusionsrelaterede bivirkninger" nedenfor.

Efterfølgende infusioner

Hvis de(n) forudgående infusion(er) blev gennemført uden alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger, kan de efterfølgende infusioner påbegyndes med en hastighed på 25 ml/time. Infusionshastigheden bør øges hvert 30. minut til maksimalt 400 ml/time (se pkt. 6.6). I tilfælde af en infusionsrelateret bivirkning under infusionen, se afsnittet "Dosisjustering og genoptagelse af behandling efter infusionsrelaterede bivirkninger" nedenfor.

Dosisjustering og genoptagelse af behandling efter infusionsrelaterede bivirkninger

Ved en let til moderat bivirkning skal infusionen afbrydes. Så snart patientens tilstand er stabil, genoptages infusionen med halv infusionshastighed i forhold til hastigheden på afbrydelsestidspunktet. Hvis infusionshastigheden ikke er blevet øget fra den initiale hastighed på 12 ml/time, før infusionen blev afbrudt på grund af en bivirkning, genoptages infusionen med 12 ml/time, som er den initiale standardinfusionshastighed. Infusionshastigheden kan fortsat øges i henhold til standardprocedurer, lægens skøn og patientens tolerance (dog må hastigheden ikke øges med mere end en fordobling hvert 30. minut).

Ved en alvorlig bivirkning skal infusionen afbrydes og genoptages med 12 ml/time, når patientens tilstand er stabil. Infusionshastigheden kan fortsat øges i henhold til standardprocedurer, lægens skøn og patientens tolerance (dog må hastigheden ikke øges oftere end hvert 30. minut).

Arzerra bør seponeres permanent hos patienter, der udvikler en anafylaktisk reaktion på lægemidlet.

Refraktær CLL

Den anbefalede dosis og doseringsskema er 12 doser administreret på følgende vis:

- 300 mg på dag 1 efterfulgt 1 uge senere af
- 2000 mg ugentligt for 7 doser (infusioner 2-8) efterfulgt 4-5 uger senere af
- 2000 mg hver 28 dag for 4 doser (infusion 9 til 12)

Første og anden infusion

Den indledende infusionshastighed ved den første og anden infusion af Arzerra bør være 12 ml/time. Under infusionen bør hastigheden øges hvert 30. minut til maksimalt 200 ml/time (se pkt. 6.6). I tilfælde af en infusionsrelateret bivirkning under en infusion, se afsnittet "Dosisjustering og genoptagelse af behandling efter infusionsrelaterede bivirkninger" nedenfor.

Efterfølgende infusioner

Hvis de(n) forudgående infusion(er) blev gennemført uden alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger, kan de efterfølgende infusioner påbegyndes med en hastighed på 25 ml/time. Infusionshastigheden bør øges hvert 30. minut til maksimalt 400 ml/time (se pkt. 6.6). I tilfælde af en infusionsrelateret bivirkning under en infusion, se afsnittet "Dosisjustering og genoptagelse af behandling efter infusionsrelaterede bivirkninger" nedenfor.

Dosisjustering og genoptagelse af behandling efter infusionsrelaterede bivirkninger

Ved en let til moderat bivirkning skal infusionen afbrydes og genoptages, så snart patientens tilstand er stabil, med halveret hastighed i forhold til hastigheden på afbrydelsestidspunktet. Hvis infusionshastigheden ikke blev øget fra den initiale hastighed på 12 ml/time, før infusionen blev afbrudt på grund af en bivirkning, bør infusionen genoptages med en hastighed på 12 ml/time, som er den initiale standardinfusionshastighed. Infusionshastigheden kan fortsat øges i henhold til standardprocedurer, lægens skøn og patientens tolerance (dog må hastigheden ikke øges med mere end en fordobling hvert 30. minut).

Ved en alvorlig bivirkning skal infusionen afbrydes og genoptages med en hastighed på 12 ml/time, så snart patientens tilstand er stabil. Infusionshastigheden kan fortsat øges i henhold til standardprocedurer, lægens skøn og patientens tolerance (dog må hastigheden ikke øges oftere end hvert 30. minut).

Arzerra bør seponeres permanent hos patienter, der udvikler en anafylaktisk reaktion på lægemidlet.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Arzerras sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Arzerra bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation.

Ældre

Der blev ikke set væsentlige aldersrelaterede forskelle i sikkerheden og effekten (se pkt. 5.1). Baseret på de foreliggende data om sikkerhed og effekt er dosisjustering ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle forsøg med administration af Arzerra til patienter med nedsat nyrefunktion. Der anbefales ikke dosisjustering ved mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på >30 ml/minut) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle forsøg med administration af Arzerra til patienter med nedsat leverfunktion. Det er dog usandsynligt, at der kræves dosisjustering til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Arzerra er beregnet til intravenøs infusion og skal fortyndes før administration. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for ofatumumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infusionsrelaterede reaktioner

Intravenøs ofatumumab er blevet forbundet med infusionsrelaterede reaktioner. Disse reaktioner kan medføre en midlertidig afbrydelse eller seponering af behandlingen. Præmedicinering modvirker infusionsrelaterede reaktioner, men de kan stadig forekomme, hovedsageligt under den første infusion. Infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, anafylaktoide reaktioner, bronkospasme, kardielle hændelser (f.eks. iskæmisk hjertesygdom/myokardieinfarkt, bradykardi), kuldegysninger/kulderystelser, hoste, cytokinfrigivelsessyndrom, diarré, dyspnø, træthed, rødmen, hypertension, hypotension, kvalme, smerter, lungeødem, pruritus, feber, udslæt og urticaria. I sjældne tilfælde kan disse reaktioner være dødelige. Selv i forbindelse med præmedicinering er der indberettet alvorlige reaktioner ved brug af ofatumumab, herunder cytokinfrigivelsessyndrom. I tilfælde af en alvorlig infusionsrelateret reaktion, skal infusionen af Arzerra omgående afbrydes og symptomatisk behandling iværksættes (se pkt. 4.2).

Hvis en anafylaktisk reaktion opstår, skal Arzerra straks og permanent seponeres, og passende medicinsk behandling skal påbegyndes.

Der opstår hovedsagelig infusionsrelaterede reaktioner under den første infusion, og risikoen aftager som regel ved de efterfølgende infusioner. Patienter, som tidligere har haft nedsat lungefunktion, kan have en større risiko for pulmonale komplikationer efter alvorlige reaktioner, og de skal overvåges nøje under infusionen af Arzerra.

Tumorlysesyndrom

Der kan opstå tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med CLL, når de får Arzerra. Risikofaktorerne for TLS omfatter stor tumorbyrde, høje koncentrationer af cirkulerende celler ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hypovolæmi, nyreinsufficiens, forhøjet niveau af urinsyre før behandlingen og forhøjet niveau af lactatdehydrogenase. TLS behandles blandt andet ved korrektion af elektrolytabnormiteter, monitorering af nyrefunktionen, opretholdelse af væskebalancen og understøttende behandling.

Progressiv, multifokal leukoencefalopati

Der har været indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), der har resulteret i dødsfald hos CLL-patienter, som fik cytotoxisk farmakoterapi, herunder ofatumumab. Diagnosen PML skal overvejes hos patienter, der får Arzerra, hvor der opstår eller sker ændringer i eksisterende neurologiske fund og symptomer. Hvis der er mistanke om PML, skal Arzerra seponeres, og henvisning af patienten til neurolog bør overvejes.

Immunisering

Sikkerheden ved og evnen til at generere et primært eller anamnetisk respons på immunisering med svækkede levende eller inaktiverede vacciner under behandling med ofatumumab er ikke blevet undersøgt. Responset på vaccination kan være nedsat, når B-cellerne er depleterede. På grund af risikoen for infektion skal administration af svækkede levende vacciner undgås under og efter behandling med ofatumumab, indtil B-celletallet er normaliseret. Risiciene og fordelene ved vaccination af patienter, der er i behandling med Arzerra, bør overvejes.

Hepatitis B

Der er set hepatitis B virus (HBV)-infektion og reaktivering af hepatitis B virus, som i nogle tilfælde kan udvikles til fulminant hepatitis, leversvigt og død, hos patienter behandlet med lægemidler, der er klassificeret som cytolytiske antistoffer rettet mod CD20-antigenet, herunder Arzerra. Der er rapporteret tilfælde hos patienter, der er hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg)-positive og også hos patienter, der er hepatitis B-kerneantistof (anti-HBc)-positive, men HBsAg-negative. Reaktivering er også set hos patienter, hvis hepatitis B-infektion tilsyneladende var faldet til ro (f.eks. HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv og hepatitis B-overfladeantistof- [anti-HBs-] positiv).

HBV-reaktivering er defineret som en brat stigning i HBV-replikation, hvilket viser sig som en hurtig stigning i serum-HBV-DNA eller ved fund af HBsAg hos en person, der tidligere var HBsAg-negativ og anti-HBc-positiv. Reaktivering af HBV-replikation er ofte efterfulgt af hepatitis, dvs. stigning i aminotransferase-niveauer og i alvorlige tilfælde stigning i bilirubin-niveau, leversvigt og død. Alle patienter bør screenes for HBV-infektion ved at måle HBsAg og anti-HBc inden initiering af behandling med Arzerra. Hos patienter, der viser tegn på tidligere hepatitis B-infektion (HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv), skal læger med erfaring inden for hepatitis B konsulteres angående monitorering og iværksættelse af antiviral behandling af HBV. Behandling med Arzerra bør ikke iværksættes hos patienter med tegn på nuværende hepatitis B-infektion (HBsAg-positiv), før infektionen er blevet tilfredsstillende behandlet.

Patienter med tegn på tidligere HBV-infektion skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på hepatitis eller HBV-reaktivering under behandlingen og 6-12 måneder efter den sidste infusion af Arzerra. HBV-reaktivering er blevet rapporteret op til 12 måneder efter afsluttet behandling. Seponering af antiviral HBV-behandling skal diskuteres med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Hos patienter, hvor HBV reaktiveres, mens de får Arzerra, skal Arzerra og enhver anden samtidig kemoterapi straks seponeres og passende behandling iværksættes. Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende sikkerheden ved at genoptage Arzerra hos patienter, der har udviklet HBV-reaktivering. Genoptagelse af Arzerra hos patienter, hvis HBV-reaktivering falder til ro, skal diskuteres med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Kardiovaskulære tilstande

Patienter, som tidligere har haft en hjertesygdom skal overvåges nøje. Arzerra skal seponeres hos patienter, der får alvorlige eller livstruende hjerterytmier.

I en samlet analyse af tre *open label*-studier med CLL-patienter (n = 85) blev indvirkningen af gentagne Arzerra-doser på QTc-intervallet vurderet. Der blev set stigninger over 5 ms i median/gennemsnits- QT/QTc-intervallerne i den samlede analyse. Der blev ikke set store ændringer i det gennemsnitlige QTc-interval (dvs. >20 millisekunder). Ingen af patienterne havde stigninger i QTc til >500 ms. Der blev ikke fundet en koncentrationsafhængig sammenhæng i QTc-forlængelserne. Det anbefales, at patienterne får målt elektrolytter, såsom kalium og magnesium, før og under behandling med ofatumumab. Unormale elektrolytniveauer skal korrigeres. Virkningen af ofatumumab hos patienter med forlængede QT-intervaller (dvs. erhvervet eller medfødt) er ikke kendt.

Tarmobstruktion

Tarmobstruktion hos patienter, som behandles med monoklonale antistoffer rettet mod CD20, herunder ofatumumab, er rapporteret. Patienter, der får abdominalsmerter, især tidligt i behandlingsforløbet med ofatumumab, skal undersøges, og der skal iværksættes passende behandling.

Laboratorieanalyser

Cytopenier, herunder forlænget og sen debut af neutropeni, er set under behandling med ofatumumab. Komplet blodtælling, inklusive neutrofiler, og trombocytælling skal foretages med regelmæssige intervaller under behandlingen med Arzerra og hyppigere hos patienter, som udvikler cytopenier.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 34,8 mg natrium pr. 300 mg dosis, 116 mg natrium pr. 1000 mg dosis og 232 mg natrium pr. 2000 mg dosis. Der skal tages højde for dette hos patienter, som er på en diæt med et kontrolleret natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Selvom der er begrænsede data for interaktioner mellem ofatumumab og andre lægemidler, er der ingen kendte, klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem ofatumumab og fludarabin, cyclophosphamid, bendamustin, chlorambucil eller dets aktive metabolit, phenyleddikesyre-kvælstofsennepegas.

Ofatumumab kan nedsætte effekten af svækkede levende eller inaktiverede vacciner. Derfor bør brugen af disse vacciner undgås sammen med ofatumumab. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal risiciene og fordelene ved vaccination af patienter under behandlingen med ofatumumab overvejes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Sikker kontraception (beskyttelse som resulterer i mindre end 1 % graviditetsrate) skal anvendes under behandling med Arzerra og mindst 12 måneder efter den sidste dosis Arzerra, da ofatumumab kan forårsage føtal B-celle-depletion. Efter denne periode, bør planlægning af en graviditet i sammenhæng med den underliggende sygdom, vurderes af den behandlende læge.

Graviditet

Baseret på dyrestudier og ofatumumabs virkningsmekanisme (se afsnit 5.1) kan ofatumumab forårsage føtal B-celle-depletion.

Der er ingen tilstrækkelige eller velkontrollerede studier hos gravide kvinder til at fortælle om en produktrelateret risiko. Ingen teratogenicitet eller maternel toksicitet blev observeret i et reproduktionsstudie i dyr, hvor gravide aber fik administreret ofatumumab (se pkt. 5.3). Ofatumumab bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den mulige fordel for moderen opvejer den mulige risiko for fosteret.

Neonater og spædbørn, som har været eksponeret for ofatumumab *in utero*, skal undgå behandling med levende vacciner indtil B-celleniveauet er normaliseret (se pkt 4.4 og 4.5).

Amning

Det er ukendt, om Arzerra udskilles i human mælk - dog udskilles humant IgG i human mælk. Sikkerheden ved brug af ofatumumab under amning er ikke påvist. Udskillelsen af ofatumumab i mælk er ikke blevet undersøgt hos dyr. Publicerede data tyder på, at nyfødtes og spædbørns indtagelse af brystmælk ikke resulterer i væsentlig absorption og cirkulation af disse maternelle antistoffer. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Arzerra og i 12 måneder efter behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende ofatumumabs effekt på fertiliteten hos mennesker. Effekten på hanner og hunners fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ud fra ofatumumabs farmakologi forventes ingen skadelig påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal tages højde for patientens kliniske status og ofatumumabs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den samlede bivirkningsprofil for ofatumumab er baseret på data fra 1.168 patienter med CLL i kliniske studier (se pkt. 5.1). Den inkluderer 643 patienter, som blev behandlet med ofatumumab som monoterapi (patienter med remitterende eller refraktær CLL), og 525 patienter, der blev behandlet med ofatumumab i kombination med kemoterapi (chlorambucil eller bendamustin eller fludarabin og cyclophosphamid).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne, som blev set hos patienter behandlet med ofatumumab som monoterapi og ofatumumab i kombination med kemoterapi, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA. Der benyttes følgende hyppigheder i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<u>Systemorganklasse i henhold til MedDRA</u>	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de nedre luftveje (herunder pneumoni), infektion i de øvre luftveje	Sepsis (herunder neutropenisk sepsis og septisk shock), viral herpesinfektion, urinvejsinfektion	Hepatitis B-infektion og –reaktivering, progressiv multifokal leukoencefalopati	
Blod og lymfesystem	Neutropeni, anæmi	Febril neutropeni, trombocytopeni, leukopeni	Agranulocytose, koagulopati, erythrocytaplasi, lymfopeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed*	Anafylaktiske reaktioner (inklusive anafylaktisk shock)*	
Nervesystemet		Hovedpine		
Metabolisme og ernæring			Tumorlyse syndrom	
Hjerte		Takykardi*	Bradykardi*	
Vaskulære sygdomme		Hypotension*, hypertension*		
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø*, hoste*	Bronkospasmer*, ubehag i brystet*, orofaryngeal smerte, nasal kongestion*	Lungeødem*, hypoksi*	
Mave-tarmkanalen	Kvalme*, diarré*		Tyndtarms-obstruktion	
Hud og subkutane væv	Udslæt*	Urticaria*, pruritus*, rødmen*		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmerte*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyrexia*, træthed*	Cytokinfrigivelses-syndrom*, kuldegysninger (inklusive kulderystelser)*, hyperhidrose*,		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterede reaktioner		
*Disse bivirkninger henregnes ofte som infusionsrelaterede reaktioner efter infusion af ofatumumab. Bivirkningerne optræder som regel i starten af infusionen og inden for 24 timer efter infusionens afslutning (se pkt. 4.4).				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Af de 1.168 patienter, der fik ofatumumab i kliniske studier af CLL, var infusionsreaktioner de hyppigst forekommende bivirkninger, og forekom hos 711 patienter (61%) på et eller andet tidspunkt i behandlingsforløbet. Størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner var af sværhedsgrad 1 eller 2. Syv procent af patienterne havde på et eller andet tidspunkt i behandlingsforløbet $\geq$ grad 3 infusionsrelaterede reaktioner. To procent af de infusionsrelaterede reaktioner førte til seponering af behandlingen. Der var ingen infusionsrelaterede reaktioner med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Infektioner

Ud af de 1.168 patienter, der fik ofatumumab i de kliniske studier af CLL, fik 682 patienter (58 %) en infektion. Disse inkluderede bakterielle, virale og fungale infektioner. 268 (23 %) ud af de 1.168 patienter fik infektioner $\geq$ grad 3. 65 (6 %) ud af de 1.168 patienter fik en dødelig infektion.

Neutropeni

Ud af de 1.168 patienter, der fik ofatumumab i de kliniske studier, fik 420 (36 %) en bivirkning forbundet med nedsat neutrofil; 129 (11 %) fik en alvorlig bivirkning forbundet med nedsat antal neutrofiler.

I det pivotale studie med ubehandlede CLL-patienter (OMB110911; 217 patienter fik ofatumumab og chlorambucil, 227 patienter fik chlorambucil alene) blev der set forlænget neutropeni (defineret som neutropeni af grad 3 eller 4, som ikke blev korrigeret indenfor 24 og 42 dage efter sidste dosis af studiebehandlingen) hos 41 patienter (9 %) (23 patienter [11 %], der blev behandlet med ofatumumab og chlorambucil, 18 patienter [8 %], der blev behandlet med chlorambucil alene). 9 patienter (4 %), der blev behandlet med ofatumumab og chlorambucil, og 3 patienter, som blev behandlet med chlorambucil alene, havde sen debut af neutropeni (defineret som neutropeni af grad 3 eller 4 med debut tidligst 42 dage efter den sidste behandling). I det pivotale studie (OMB110913, 181 patienter fik ofatumumab samt fludarabin og cyclophosphamid; 178 patienter fik fludarabin og cyclophosphamid) med patienter med recidiverende CLL blev der set forlænget neutropeni hos 38 patienter (11 %) (18 patienter [10 %] behandlet med ofatumumab i kombination med fludarabin og cyclophosphamid sammenlignet med 20 patienter [11 %] i armen med fludarabin og cyclophosphamid). 13 patienter (7 %) behandlet med ofatumumab i kombination med fludarabin og cyclophosphamid og 5 patienter (3 %) behandlet med fludarabin og cyclophosphamid havde sent indsættende neutropeni.

Kardiovaskulære tilstande

I en samlet analyse af tre *open label*-studier med CLL-patienter (n=85) blev indvirkningen af gentagne Arzerra-doser på QTc-intervallet vurderet. Der blev set stigninger over 5 ms i median/gennemsnits-QT/QTc-intervallerne i den samlede analyse. Der blev ikke set store ændringer i det gennemsnitlige QTc-interval (dvs. >20 millisekunder). Ingen af patienterne havde stigninger i QTc til >500 ms. Der blev ikke fundet en koncentrationsafhængig sammenhæng i QTc-forlængelserne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC10

Virkningsmekanisme

Ofatumumab er et humant, monoklonalt antistof (IgG1), der binder sig specifikt til en bestemt epitop, som er lokaliseret i både de små og store ekstracellulære loops på CD20-molekylet. CD20-molekylet er et transmembrant phosphoprotein, der udtrykkes på B-lymfocytter fra præ-B-lymfocyststadiet til stadiet, hvor B-lymfocytterne er modne, samt på B-celletumorer. B-celletumorerne omfatter CLL (generelt kendetegnet ved, at cellerne udtrykker et lavere niveau CD20), og non-Hodgkin-lymfomer (hvor >90 % af tumorerne udtrykker CD20 på et højt niveau). CD20-molekylet afstødes ikke fra cellens overflade og internaliseres ikke efter antistofbinding.

Binding af ofatumumab til den membran-proximale del af epitopet på CD20-molekylet, inducerer rekruttering og aktivering af komplementsystemet på celleoverfladen, hvilket fører til komplementafhængig cytotoxicitet og dermed lysning af tumorcellerne. Det har vist sig, at ofatumumab inducerer betydelig lysning af celler med høje ekspressionsniveauer af komplement-molekyler. Det har også vist sig, at ofatumumab både inducerer lysning af celler, der udtrykker høje og lave niveauer af CD20, og lysning af rituximab-resistente celler. Derudover muliggør bindingen af ofatumumab rekruttering af NK-celler (natural killer cells), hvorved celledød induceres via antistofafhængig, celledødsmediert cytotoxicitet.

Farmakodynamisk virkning

Antallet af perifere B-celler faldt efter den første infusion af ofatumumab hos patienter med hæmatologiske maligniteter. Hos alle patienter med CLL inducerer ofatumumab en hurtig og profund B-celle-depletion, uanset om det er givet alene eller i kombination.

Når ofatumumab blev administreret alene til patienter med refraktær CLL var medianen af faldet i B-celletallet 22 % efter den første infusion og 92 % ved den ottende ugentlige infusion. Antallet af perifere B-celler forblev lavt i resten af behandlingsforløbet hos de fleste patienter, og forblev derefter under udgangsniveauet i op til 15 måneder efter sidste dosis hos patienter, der responderede.

Når ofatumumab blev administreret i kombination med chlorambucil til patienter med tidligere ubehandlet CLL var det mediane fald i antallet af B-celler efter første cyklus og før den sjette månedlige cyklus 94 % og >99 %. Seks måneder efter den sidste dosis var det mediane fald i antallet af B-celler >99 %.

Når ofatumumab blev administreret i kombination med fludarabin og cyclophosphamid til patienter med recidiverende CLL, blev medianen reduceret med 60 % fra *baseline* efter første infusion og fuldstændig depletering (100 %) blev nået efter 4 cyklusser.

Immunogenicitet

Der er potentiale for immunogenicitet ved administration af terapeutiske proteiner som ofatumumab. Serumprøver fra mere end 1.000 patienter i det kliniske CLL-program blev testet for anti-ofatumumab-antistoffer under og efter behandlingsperioder fra 8 uger til 2 år. Der blev observeret mindre end 0,5 % dannelse af anti-ofatumumab-antistoffer hos <1 % af patienterne med CLL efter behandling med ofatumumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tidligere ubehandlet CLL

Studie OMB110911 (randomiseret, open-label, parallel-arm, multicenter) evaluerede effekten af Arzerra i kombination med chlorambucil sammenlignet med chlorambucil alene hos 447 patienter med tidligere ubehandlet CLL, som var vurderet uegnede til fludarabinbaseret behandling (f.eks. på grund af fremskreden alder eller forekomst af komorbiditet), med aktiv sygdom og indiceret til behandling. Patienter fik enten Arzerra som en månedlig intravenøs infusion (cyklus 1: 300 mg på dag 1 og 1000 mg på dag 8; efterfølgende cyklusser: 1000 mg på dag 1, hver 28. dag) i kombination med chlorambucil (10 mg/m² oralt på dag 1-7, hver 28. dag) eller chlorambucil alene (10 mg/m² oralt på dag 1-7, hver 28. dag). Patienterne blev behandlet i minimum 3 måneder indtil bedste respons eller op til maksimalt 12 cyklusser. Gennemsnitsalderen var 69 år (interval: 35 til 92 år), 27 % af patienterne var ≥ 75 år, 63 % var mænd, og 89 % var hvide. *Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics* (CIRS-G) var 9, og 31 % af patienterne havde CIRS-G > 10 . Den gennemsnitlige kreatininclearance (CrCl), udregnet ved brug af Cockcroft-Gaults formel, var 70 ml/min, og 48 % af patienterne havde CrCL < 70 ml/min. Patienter med en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performancestatus på 0 til 2 blev inkluderet i studiet, og 91 % havde en ECOG-performancestatus på 0 eller 1. Omkring 60 % af patienterne fik 3-6 cyklusser af Arzerra, og 32 % fik 7-12 cyklusser. Det gennemsnitlige antal gennemførte cyklusser hos patienterne var 6 (total Arzerra-dosis på 6300 mg).

Det primære endepunkt var gennemsnitlig progressionsfri overlevelse (PFS) som vurderet af en blindet uafhængig vurderingskomité (IRC) ved brug af *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia* (IWCLL) *updated National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) guidelines (2008). Den overordnede responsrate (ORR), inklusive komplet respons (CR), blev også vurderet af en IRC ved brug af 2008 IWCLL-guidelines.

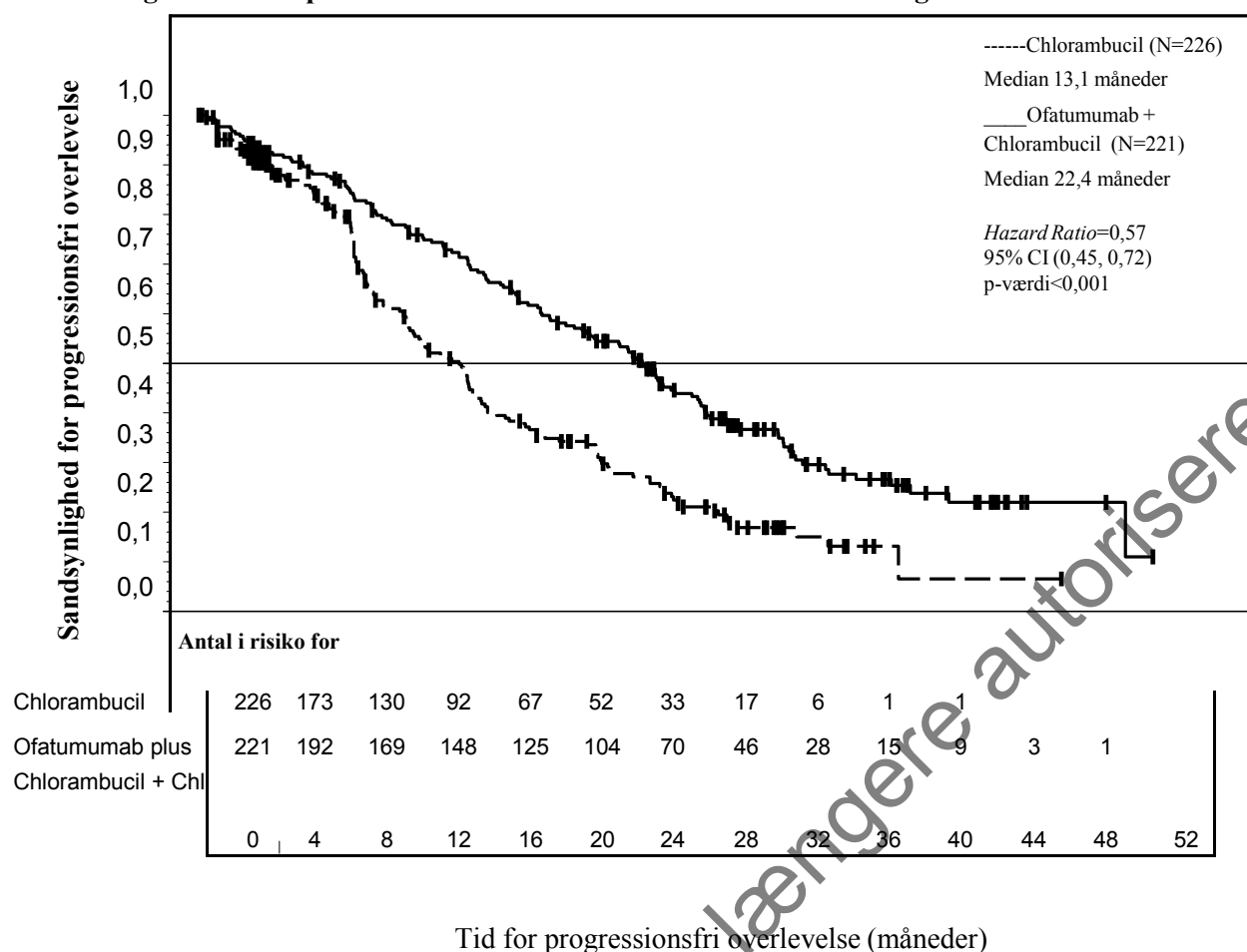
Arzerra i kombination med chlorambucil viste en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig PFS på (71 %) sammenlignet med chlorambucil alene (HR: 0,57; 95 % konfidensinterval: 0,45; 0,72) (se tabel 1 og figur 1). PFS-fordele ved tilføjelse af Arzerra blev set hos alle patienter, inklusive dem med biologiske kendetegn for dårlig prognose (såsom 17p- eller 11q-deletion, ikke-muteret IGHV, $\beta 2M > 3500$ $\mu\text{g/l}$ og ZAP-70-ekspression).

Tabel 1 Sammenfatning af PFS med Arzerra i kombination med chlorambucil sammenlignet med chlorambucil i tidligere ubehandlet CLL

IRC-vurderet primære og subgruppe analyser af PFS, måneder	Chlorambucil (N=226)	Arzerra og chlorambucil (N=221)
Median, alle patienter	13,1	22,4
95 % konfidensinterval	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Hazard ratio	0,57 (0,45; 0,72)	
P-værdi	p <0,001	
Alder ≥75 år (n=119)	12,2	23,8
Komorbiditet 0 eller 1 (n=126)	10,9	23,0
Komorbiditet 2 eller flere (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- eller 11q-deletion (n=90)	7,9	13,6
IGHV muteret (≤98 %) (n=177)	12,2	30,5
IGHV ikke-muteret (>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 positiv (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermediær (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negativ (n=100)	13,8	25,6
IGHV muteret & ZAP-70 negativ (n=60)	10,5	IN
IGHV muteret & ZAP-70 positiv (n=35)	7,9	27,2
IGHV ikke-muteret & ZAP-70 negativ (n=27)	16,7	16,2
IGHV ikke-muteret & ZAP-70 positiv (n=122)	11,2	16,2
Forkortelser: β2M= beta-2-microglobulin, CIRS-G= <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i> , CLL= kronisk, lymfatisk leukæmi, CrCl= kreatininclearance, ECOG= <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , IGHV= <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> , IRC= <i>Independent Review Committee</i> , N= antal, IN= ikke nået, PFS= progressionsfri overlevelse, ZAP-70= zeta-kæde-associeret proteinkinase 70.		

Begrænsede data er tilgængelige for den heterogene ikke-hvide population og for patienter med ECOG- performancestatus på PS=2.

Figur 1 Kaplan-Meier estimer af IRC-vurderet PFS i tidligere ubehandlet CLL



Tabel 2 Sammenfatning af sekundære resultater af Arzerra i kombination med chlorambucil sammenlignet med chlorambucil hos tidligere ubehandlede CLL-patienter

IRC-vurderet sekundært resultat	Chlorambucil (N=226)	Arzerra og chlorambucil (N=221)
ORR (%)	69	82
95 % konfidensinterval	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
P-værdi	p <0,001	
CR (%)	1	12
CR med MRD negativitet (% af CR)	0	37
Median varighed af respons, alle patienter, måneder	13,2	22,1
95 % konfidensinterval	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
P-værdi	p <0,001	
Forkortelser: CLL= kronisk, lymfatisk leukæmi, CR= komplet respons, IRC= <i>Independent Review Committee</i> , MRD= <i>Minimal Residue Disease</i> , N= antal. ORR= overordnet responsrate.		

Studie OMB115991 vurderede effekten af Arzerra i kombination med bendamustin hos 44 patienter med tidligere ubehandlet CLL, der var vurderet uegnede til fludarabinbaseret behandling. Patienter fik Arzerra som månedlige intravenøse infusioner (cyklus 1: 300 mg på dag 1 og 1000 mg på dag 8; efterfølgende cyklusser: 1000 mg på dag 1, hver 28. dag) i kombination med intravenøs bendamustin 90 mg/m² på dag 1 og 2, hver 28. dag. Patienter fik behandling i maksimalt 6 cyklusser. Det gennemsnitlige antal gennemførte cyklusser hos patienterne var 6 (total Arzerra-dosis på 6300 mg).

Det primære endepunkt var ORR vurderet af investigator efter 2008 IWCLL guidelines.

Resultaterne af dette studie viste, at Arzerra i kombination med bendamustin er en effektiv behandling, der giver en ORR på 95 % (95 % konfidensinterval: 85; 99) og CR på 43 %. Flere end halvdelen af patienterne (56 %) med CR var MRD-negative efter fuldført studiebehandling.

Der er ingen tilgængelige data, der sammenligner Arzerra i kombination med bendamustin eller med chlorambucil *versus* en rituximabbaseret behandling, som f.eks. rituximab sammen med chlorambucil. Fordelen ved denne nye kombination i forhold til en rituximabbaseret behandling kendes derfor ikke.

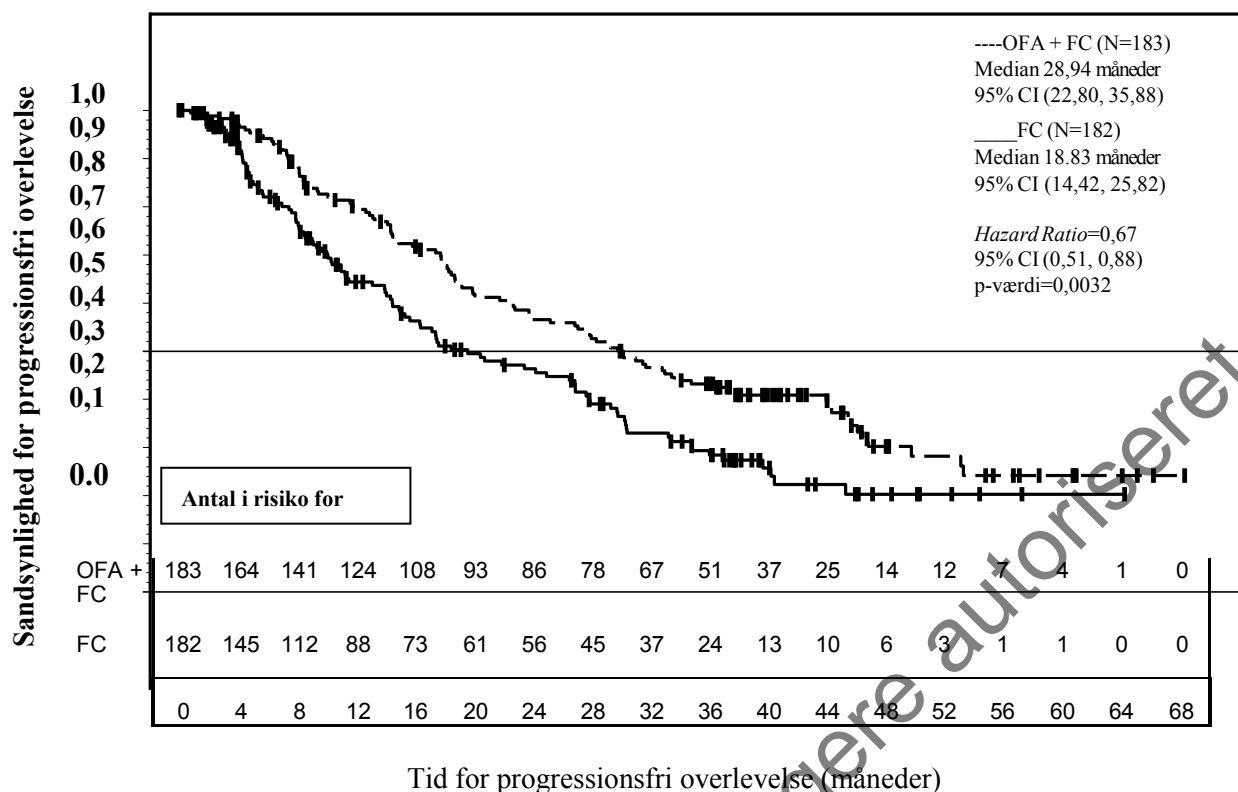
Recidiverende CLL

Studie OMB110913 (et randomiseret, åbent multicenter-forsøg med parallelle arme) sammenlignede effekten af ofatumumab plus fludarabin og cyclophosphamid med fludarabin og cyclophosphamid hos 365 patienter med recidiverende CLL (defineret som en patient, der har fået mindst én tidligere behandling for CLL, og som tidligere har opnået komplet eller partiel remission/respons, men efter en periode på seks måneder eller mere viste tegn på sygdomsprogression). Sygdomskaraktistika og prognostiske markører ved *baseline* var afbalancerede mellem de 2 behandlingsarme og repræsentative for en population med recidiverende CLL. Patienternes medianalder var 61 år (interval: 32 til 90 år, 7 % var 75 år eller ældre), 60 % var mænd, og henholdsvis 16 %, 55 % og 28 % af patienterne var Binet-stadie A, B og C. Størstedelen af patienterne (81 %) havde fået 1-2 tidligere behandlingslinjer (hvoraf ca. 50 % havde fået 1 tidligere behandling), og 21 % af patienterne havde tidligere fået rituximab. Den mediane CIRS-score var 7 (interval: 4 til 17), 36 % af patienterne havde CrCL <70 ml/min, 93 % af patienterne havde ECOG 0 eller 1. Der er begrænsede data tilgængelig fra den heterogene ikke-hvide population samt fra patienter med ECOG-performancestatus 2.

Patienterne fik ofatumumab som intravenøse infusioner (cyklus 1: 300 mg på dag 1 og 1000 mg på dag 8; efterfølgende cyklusser: 1000 mg på dag 1 hver 28. dag). Ca. 90 % af patienterne fik 3-6 cyklusser med ofatumumab, og 66 % fuldførte 6 cyklusser.

Det primære endepunkt progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af en blindet, uafhængig vurderingskomité (IRC) ved brug af de opdaterede *National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines* (2008), var forlænget i armen med ofatumumab plus fludarabin og cyclophosphamid (OFA+FC) sammenlignet med armen med fludarabin og cyclophosphamid (FC) (28,9 måneder *versus* 18,8 måneder; HR: 0,67; 95 % konfidensinterval: 0,51-0,88; p=0,0032), hvilket resulterede i en forbedring i median-PFS på 10 måneder (se figur 2). PFS baseret på lokal (investigator-)vurdering var i overensstemmelse med det primære endepunkt og resulterede i en forbedring i median-PFS på ~11 måneder (OFA+FC 27,2 måneder *versus* 16,8 måneder for FC; HR=0,66 (95 % konfidensinterval: 0,51-0,85; p=0,0009).

Figur 2 Kaplan-Meier-estimer for PFS ved recidiverende CLL



Den overordnede responsrate (ORR) blev også vurderet af en IRC ved hjælp af 2008 NCI-WG-guidelines. ORR var højere for OFA+FC *versus* FC (84 % *versus* 68 %; $p=0,0003$). Mediantiden til næste behandling var længere for armen med OFA+FC *versus* FC (48,1 måneder *versus* 40,1 måneder; HR: 0,73; 95 % konfidensinterval: 0,51-1,05). Mediantiden til progression var længere for armen med OFA+FC *versus* FC (42,1 måneder *versus* 26,8 måneder; HR: 0,63; 95 % konfidensinterval: 0,45-0,87).

Med en median opfølgningstid på cirka 34 måneder blev der rapporteret om 67 dødsfald (37%) i OFA+FC-armen og 69 dødsfald i FC-armen. De overordnede resultater for overlevelse viste HR=0,78 (56,4 måneder *versus* 45,8 måneder for OFA+FC-armen *versus* FC-armen; 95 % konfidensinterval: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Refraktær CLL

Arzerra blev administreret som monoterapi til 223 patienter med refraktær CLL (studie Hx-CD20-406). Patienternes medianalder var 64 år (interval: 41 til 87 år), og størstedelen var mænd (73 %) og hvide (96 %). Patienterne modtog en median på fem forudgående behandlinger, herunder behandling med rituximab (57 %). Af disse 223 patienter var 95 refraktære over for behandling med fludarabin og alemtuzumab (defineret som en behandling, hvor det ikke var muligt at opnå mindst et partielt respons med fludarabin eller alemtuzumab, eller hvor der sås sygdomsprogression indenfor 6 måneder efter den sidste dosis fludarabin eller alemtuzumab). Der forelå cytogenetiske data (FISH) ved *baseline* fra 209 patienter. 36 patienter havde en normal karyotype, og der blev påvist kromosomaberrationer hos 174 patienter; der var 47 patienter med 17p-deletion, 73 patienter med 11q-deletion, 23 patienter med trisomi 12q og 31 patienter med 13q-deletion som den eneste aberration.

ORR var 49 % hos patienter, der var refraktære over for behandling med fludarabin og alemtuzumab (se tabel 3 for oversigt over effektdata fra studiet). Patienter, der havde fået forudgående behandling med rituximab, enten som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler, responderede på behandlingen med Arzerra med samme rate som de patienter, der ikke havde fået forudgående behandling med rituximab.

Tabel 3 Oversigt over respons på Arzerra hos patienter med refraktær CLL

(Primært) endepunkt ¹	Fludarabin- og alemtuzumab-refraktære patienter n=95
Samlet responsrate Respondenter, n (%) 95,3 % konfidensinterval (%)	47 (49) 39; 60
Responsrate hos patienter, der har fået forudgående behandling med rituximab Respondenter, n (%) 95 % konfidensinterval (%)	25/56 (45) 31; 59
Responsrate hos patienter med kromosomabnormalitet 17p-deletion Respondenter, n (%) 95 % konfidensinterval (%) 11q-deletion Respondenter, n (%) 95 % konfidensinterval (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Median af samlet overlevelse Måneder 95 % konfidensinterval	13,9 9,9; 18,6
Progressionsfri overlevelse Måneder 95 % konfidensinterval	4,6 3,9; 6,3
Medianvarighed af respons Måneder 95 % konfidensinterval	5,5 3,7; 7,2
Mediantid til næste CLL-behandling Måneder 95 % konfidensinterval	8,5 7,2; 9,9
¹ Det samlede respons blev bestemt af en uafhængig responskomite, som benyttede retningslinjerne vedrørende CLL fra NCI-WG fra 1996.	

Der blev også påvist forbedringer i komponenter af responskriterierne fra NCI-WG. De var blandt andet forbundet med konstitutionelle symptomer, lymfadenopati, organomegali eller cytopenier (se tabel 4).

Tabel 4 Oversigt over kliniske forbedringer med en varighed på mindst to måneder hos refraktære patienter med abnormiteter ved udgangsniveauet

Effekt-endepunkt eller hæmatologisk parameter ^a	Patienter, der opnår en gavnlig effekt/patienter med abnormitet ved udgangsniveauet (%)
	Fludarabin- og alemtuzumab-refraktære patienter
Lymfocytal	
Fald på ≥ 50 %	49/71 (69)
Normalisering ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Komplet resolution af konstitutionelle symptomer ^b	21/47 (45)
Lymfadenopati ^c	
Forbedring på ≥ 50 %	51/88 (58)
Komplet resolution	17/88 (19)
Splenomegali	
Forbedring på ≥ 50 %	27/47 (57)
Komplet resolution	23/47 (49)
Hepatomegali	
Forbedring på ≥ 50 %	14/24 (58)
Komplet resolution	11/24 (46)
Hæmoglobinniveau på < 11 g/dl ved udgangsniveauet, der stiger til > 11 g/dl efter udgangsniveauet	12/49 (24)
Trombocytal på $< 100 \times 10^9/l$ ved udgangsniveauet, der stiger med > 50 % eller til en værdi på $> 100 \times 10^9/l$ efter udgangsniveauet	19/50 (38)
Neutrofilal på $< 1,0 \times 10^9/l$ ved udgangsniveauet, der stiger til $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Der er ikke medtaget patientbesøg fra datoen for den første transfusion, behandling med erythropoietin eller behandling med vækstfaktorer. Hvis der ikke forelå data ved udgangsniveauet om patienterne, blev de nyeste data fra screeningen/uplanlagte undersøgelser overført til udgangsniveauet. ^b Komplet resolution af konstitutionelle symptomer (feber, natlige svedeture, træthed, væggtab) defineres som tilstedeværelse af ethvert symptom ved udgangsniveauet efterfulgt af fravær af symptomer. ^c Lymfadenopati målt ved summen af produkterne af de største diametre (SPD) bestemt ved fysisk undersøgelse.	

Arzerra blev også givet til en gruppe af patienter (n=112) med lymfadenopati med stor tumorbyrde (defineret som mindst én lymfeknude på > 5 cm), som var refraktære over for fludarabin. ORR i denne gruppe var 43 % (95,3 % konfidensinterval: 33, 53). Medianen af den progressionsfrie overlevelse var 5,5 måneder (95 % konfidensinterval: 4,6, 6,4), og medianen af den samlede overlevelse var 17,4 måneder (95 % konfidensinterval: 15,0, 24,0). Responsraten hos patienter i forudgående behandling med rituximab var 38 % (95 % konfidensinterval: 23, 61). Disse patienter havde også sammenlignelige, kliniske forbedringer, i form af effekt-endepunkter og hæmatologiske parametre (uddybte ovenfor), sammenlignet med patienter, der var refraktære over for både fludarabin og alemtuzumab.

Endvidere blev en gruppe af patienter (n=16), der var intolerante over for eller ikke berettiget til fludarabinbehandling og/eller intolerante over for alemtuzumabbehandling, behandlet med Arzerra. Den samlede responsrate i denne gruppe var 63 % (95,3 % konfidensinterval: 35, 85).

Et åbent, to-armet, randomiseret studie (OMB114242) blev udført med fludarabin-refraktære CLL-patienter med stor tumorbyrde, hvor mindst 2 tidligere behandlingsregimer var mislykkedes (n=122); i studiet blev Arzerra-monoterapi (n=79) sammenlignet med lægens behandlingsvalg (n=43). Der var ingen statistisk signifikant forskel i det primære endepunkt af IRC-vurderet PFS (5,4 vs. 3,6 måneder, HR=0,79; p=0,27). PFS i armen med Arzerra-monoterapi var sammenlignelig med de resultater, som blev set med Arzerra-monoterapi i studiet Hx-CD20-406.

Et studie med forskellige doser (Hx-CD20-402) blev udført med 33 patienter med recidiveret eller refraktær CLL. Patienternes medianalder var 61 år (interval: 27 til 82 år), størstedelen var mænd (58 %), og alle var hvide. Behandling med Arzerra (administreret i form af en infusion om ugen i 4 uger) resulterede i en objektiv responsrate på 50 % i den gruppe, der fik den højeste dosis (1. dosis: 500 mg, 2., 3. og 4. dosis: 2000 mg). Disse responser omfattede 12 partielle remissioner og én nodulær, partiel remission. I den gruppe, der fik den højeste dosis, var mediantiden til progression 15,6 uger (95 % konfidensinterval: 15, 22,6) i den fulde analysepopulation og 23 uger (konfidensinterval: 20, 31 uger) hos respondenterne. Responsvarigheden var 16 uger (konfidensinterval: 13, 19 uger), og tiden til den næste CLL-behandling var 52,4 uger (konfidensinterval: 36,9 - kan ikke estimeres).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Arzerra i alle undergrupper af den pædiatriske population med kronisk, lymfatisk leukæmi (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ofatumumabs farmakokinetik var overordnet i overensstemmelse på tværs af indikationer, og uanset om det administreret alene eller i kombination med fludarabine og cyclophosphamid eller chlorambucil. Ofatumumab havde en *non*-linær farmakokinetik, som er relateret til dets faldende *clearance* over tid.

Absorption

Arzurra administreres som intravenøs infusion, og absorptionen er derfor ikke relevant.

Fordeling

Ofatumumab har et lavt fordelingsvolumen med gennemsnitlige V_{ss}-værdier i intervallet fra 1,7 til 8,1 l på tværs af forsøg, dosisniveauer og antallet af infusioner.

Biotransformation

Ofatumumab er et protein, som forventes at blive metaboliseret ved nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer af ubikvitære, proteolytiske enzymer. Klassiske biotransformationsforsøg er ikke udført.

Elimination

Ofatumumab elimineres ad to veje: en vej, der er uafhængig af målcellen, som det også er tilfældet med andre IgG-molekyler, samt en målcelle-medieret vej, der er relateret til bindingen til B-celler. Der sås en hurtig og vedvarende depletion af CD20⁺-B-celler efter den første infusion af ofatumumab, hvorefter der kun var et reduceret antal CD20⁺-celler tilbage, som antistoffet kunne binde sig til ved de efterfølgende infusioner. Ofatumumabs clearance-værdier var som følge heraf lavere og t_{1/2}-værdierne signifikant højere efter de efterfølgende infusioner end efter den første infusion. Under de gentagne ugentlige infusioner steg ofatumumabs AUC- og C_{max}-værdier mere end den akkumulation, der forventedes ud fra data fra den første infusion.

Ofatumumabs vigtigste farmakokinetiske værdier, som et enkeltstof eller i kombination, er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5 Ofatumumabs farmakokinetiske værdier (geometrisk gennemsnit)

Population (behandling)	Doseringsplan	Cyklus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/t)	t _{1/2} (dage)
Refraktær CLL (ofatumumab)	1 infusion (300 mg)	Cyklus 1	61,4			
	2000 mg: 8 ugentlige infusioner efterfulgt af 4 månedlige infusioner	12 doser	827	166.000	12,1	11,5
Tidligere ubehandlede patienter (ofatumumab + chlorambucil)	1 infusion (300 mg)	Cyklus 1	51,8	2.620		
	1000 mg månedlige infusioner	Cyklus 4	285	65.100	15,4	18,5
<u>Recidiverende CLL</u> (ofatumumab + FC)	1 infusion (300 mg)	Cyklus 1	61,4	3.560		
	1000 mg på dag 8 i cyklus 1 efterfulgt af månedlige infusioner på 1000 mg	Cyklus 4	313	89.100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Cyklus, for hvilken de farmakokinetiske værdier er præsenteret i denne tabel.

C_{max}: maksimal ofatumumabkoncentration ved afslutningen af infusionen, AUC: eksponering for ofatumumab i en doseringsperiode, CL: *clearance* af ofatumumab efter flere doser, T_{1/2}: terminal halveringstid

Værdierne er afrundet til tre signifikante cifre

Specielle populationer

Ældre (>65 år)

Alderen viste sig ikke at have signifikant indflydelse på ofatumumabs farmakokinetik i en farmakokinetisk *cross-study*-populationsanalyse hos patienter i alderen 21-87 år.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter.

Køn

Kønnet havde en beskeden effekt (12 %) på det centrale distributionsvolumen af ofatumumab i en *cross-study*-populationsanalyse. Der blev observeret højere værdier af C_{max} og AUC hos kvinder (48 % af patienterne i denne analyse var mænd, og 52 % var kvinder). Disse effekter anses ikke for at være klinisk relevante, og der anbefales ikke dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Den beregnede kreatininclearance ved udgangsniveauet viste sig ikke at være en signifikant faktor for farmakokinetikken af ofatumumab i en *cross-study*-populationsanalyse hos patienter med kreatininclearance-værdier i intervallet fra 26 til 287 ml/minut. Der anbefales ikke dosisjustering ved mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på >30 ml/minut). Der er begrænsede farmakokinetiske data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på <30 ml/minut).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier for at undersøge effekten af nedsat leverfunktion. IgG1-molekyler som ofatumumab kataboliseres af ubikvitære proteolytiske enzymer, som ikke kun findes i levervæv. Det er derfor usandsynligt, at ændringer i leverfunktionen har nogen effekt på eliminationen af ofatumumab.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker.

Intravenøs og subkutan administration til aber resulterede i den forventede depletion af B-celler i perifert og lymfoidt væv uden relaterede toksikologiske fund. Der blev som forventet bemærket en reduktion i det humorale IgG-immunrespons på keyhole limpet-hæmocyanin, men der sås ingen effekter på forsinkede overfølsomhedsreaktioner. Hos nogle få dyr forekom en øget destruktion af røde blodlegemer, hvilket formentlig skyldtes, at abernes antistoffer mod lægemidlet dækkede de røde blodlegemer. Der blev set en tilsvarende stigning i reticulocyttallet hos disse aber, hvilket var tegn på et regenerativt respons i knoglemarven.

Intravenøs administration af ofatumumab til drægtige cynomolgusaber i doser på 100 mg/kg én gang om ugen fra dag 20 til dag 50 i drægtighedsperioden udløste hverken maternel eller føtal toksicitet eller teratogenicitet. Ved afslutningen af organogenesen (dag 48 af svangerskabet) svarede ofatumumab-eksponeringen (AUC_{inf}) til 0,46 til 3,6 gange den menneskelige eksponering efter den ottende infusion af den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) på 2000 mg. På dag 100 i drægtighedsperioden blev der observeret depletion af B-celler i fosterets navlestrengsblod og miltvæv på grund af ofatumumabs farmakologiske aktivitet. Miltvægten faldt med ca. 15 % i lavdosisgruppen og ca. 30 % i højdosisgruppen sammenlignet med kontrolværdier. Pre- og postnatale udviklingsforsøg er ikke udført. Postnatal bedring er derfor ikke blevet påvist.

Da ofatumumab er et monoklonalt antistof, er der ikke udført forsøg til vurdering af ofatumumabs genotoksicitet og karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Arginin
Natriumacetat (E262)
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E433)
Dinatriumedetat (E386)
Saltsyre (E507) (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

3 år.

Fortyndet infusionsvæske, opløsning

Den klargjorte infusionsvæske er kemisk og fysisk stabil i 48 timer ved stuetemperatur (under 25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes øjeblikkeligt. Hvis lægemidlet ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstiden efter åbning og opbevaringsforholdene før anvendelsen brugerens ansvar. Opbevaringstiden er normalt ikke længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitutionen/fortyndingen er sket under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske

Type I-hætteglas af klart glas med en gummiprop af bromobutyl og forsegling af aluminium, som indeholder 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Arzerra fås i pakninger med 3 hætteglas.

Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske

Type I-hætteglas af klart glas med en gummiprop af bromobutyl og forsegling af aluminium, som indeholder 50 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Arzerra fås i pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fortynding

Arzerra-koncentratet til infusionsvæske, opløsning, indeholder ingen konserveringsmidler. Fortyndingen skal derfor foregå under aseptiske forhold. Den fortyndede infusionsvæske skal anvendes inden for 24 timer efter klargøringen. Eventuelt ubrugt opløsning, der er tilovers efter dette tidspunkt, skal kasseres.

Inden fortynding af Arzerra

Arzerra-koncentratet skal kontrolleres for fremmedlegemer og misfarvning inden fortyndingen. Ofatumumab bør være en farveløs til svagt gul opløsning. Arzerra-koncentratet må ikke anvendes, hvis det er misfarvet.

Hætteglasset med ofatumumab må ikke rystes i forbindelse med denne inspektion.

Fortynding af infusionsvæsken

Før administration skal Arzerra-koncentratet fortyndes i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske ved brug af aseptisk teknik.

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske

Dosis på 300 mg: Der benyttes 3 hætteglas (15 ml i alt, 5 ml pr. hætteglas):

- Udtag og kassér 15 ml fra en pose med 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske.

- Udtag 5 ml ofatumumab fra hvert af de 3 hætteglas, og injicer de i alt 15 ml i 1000 ml posen.
- Ryst ikke posen; bland den fortyndede opløsning ved at vende posen roligt op og ned.

Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske

Dosis på 1000 mg: Der benyttes 1 hætteglas (50 ml i alt, 50 ml pr. hætteglas)

- Udtag og kassér 50 ml fra en pose med 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske.
- Udtag 50 ml ofatumumab fra hætteglasset, og injicer i 1000 ml posen.
- Ryst ikke posen; bland den fortyndede opløsning ved at vende posen roligt op og ned.

Dosis på 2000 mg: Der benyttes 2 hætteglas (100 ml i alt, 50 ml pr. hætteglas)

- Udtag og kassér 100 ml fra en pose med 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske.
- Udtag 50 ml ofatumumab fra hvert af de 2 hætteglas, og injicer i 1000 ml posen.
- Ryst ikke posen; bland den fortyndede opløsning ved at vende posen roligt op og ned.

Administration af den fortyndede opløsning

Arzerra må ikke administreres som en intravenøs bolusinjektion. Lægemidlet administreres ved brug af en pumpe til intravenøs infusion.

Infusionen skal være gennemført inden for 24 timer efter klargøringen. Eventuel ubrugt opløsning, der er tilovers efter dette tidspunkt, skal kasseres.

Arzerra må hverken blandes eller administreres som en infusion med andre lægemidler eller intravenøse opløsninger. Skyl slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske før og efter administration af ofatumumab for at undgå, at det blandes med andre lægemidler.

Tidligere ubehandlet CLL og recidiverende CLL

Første infusion administreres over 4,5 timer (se pkt. 4.2) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema:

Hvis den første infusion er blevet gennemført uden alvorlige bivirkninger, administreres de resterende infusioner på 1000 mg over 4 timer (se pkt. 4.2) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genoptages, når patientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 for yderligere information).

Infusionskema

Tid efter infusionsstart (minutter)	Infusion 1	Efterfølgende infusioner*
	Infusionshastighed (ml/time)	Infusionshastighed (ml/time)
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
*Hvis den forrige infusion blev afsluttet uden alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genstartes, når patientens tilstand er stabil (se afsnit 4.2 i produktresumeeet).		

Refraktær CLL

Den første og anden infusion administreres over 6,5 timer (se pkt. 4.2) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema.

Hvis den anden infusion er blevet gennemført uden alvorlige bivirkninger, administreres de resterende infusioner over 4 timer (se pkt. 4.2) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genoptages, når patientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 for yderligere information).

Infusionskema

Tid efter infusionsstart (minutter)	Infusion 1 og 2	Infusioner 3* til 12
	Infusionshastighed (ml/time)	Infusionshastighed (ml/time)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Hvis den anden infusion blev afsluttet uden alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genstartes, når patientens tilstand er stabil (se afsnit 4.2).		

Hvis der observeres bivirkninger, skal infusionshastigheden nedsættes (se pkt. 4.2).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske

EU/1/10/625/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2010

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 17. februar 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
ofatumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml indeholder 20 mg ofatumumab.
Hvert hætteglas indeholder 100 mg ofatumumab i 5 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: arginin, natriumacetat (E262), natriumchlorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyre (E507), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

100 mg/5 ml

3 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/625/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR- MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Arzerra 100 mg sterilt koncentrat.
ofatumumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg/5 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
ofatumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml indeholder 20 mg ofatumumab.
Hvert hætteglas indeholder 1000 mg ofatumumab i 50 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: arginin, natriumacetat (E262), natriumchlorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyre (E507), vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1000 mg/50 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/625/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR- MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Arzerra 1000 mg sterilt koncentrat.
ofatumumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1000 mg/50 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arzerra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning Arzerra 1000 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ofatumumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får din behandling med Arzerra
3. Sådan gives Arzerra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arzerra indeholder *ofatumumab*, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes *monoklonale antistoffer*.

Arzerra anvendes til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). CLL er en form for blodkræft, som påvirker en type af hvide blodlegemer, der kaldes *lymfocytter*. Lymfocytterne deler sig for hurtigt og lever for længe, så der cirkulerer for mange af dem rundt i blodet. Sygdommen kan også påvirke andre af kroppens organer. Antistoffet i Arzerra genkender et stof på lymfocytternes overflade og dræber lymfocytterne.

2. Det skal du vide, før du får din behandling med Arzerra

Du må ikke behandles med Arzerra:

- hvis du er allergisk over for ofatumumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Tal med lægen, hvis du mener, at dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du behandles med Arzerra:

- hvis du har haft **problemer med hjertet**,
- hvis du har en **lungesygdom**.
-

Tal med lægen, hvis du mener, at noget af ovenstående gælder for dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, mens du behandles med Arzerra.

Lægen kan undersøge mængden af elektrolytter i dit blod, såsom magnesium og kalium, før og under behandling med Arzerra. Lægen kan behandle dig, hvis det opdages at elektrolytbalancen ikke er normal.

Vaccination og Arzerra

Hvis du skal vaccineres, skal du fortælle lægen eller den person, der giver dig vaccinen, at du er i behandling med Arzerra. Vaccinens virkning kan blive svækket, og du får muligvis ikke fuld beskyttelse.

Hepatitis B

Du bør testes for hepatitis B-infektion (en leversygdom), før du begynder på behandling med Arzerra. Hvis du tidligere har haft hepatitis B, kan Arzerra medføre, at den bliver aktiv igen. Lægen kan behandle dig med et passende antiviralt lægemiddel for at forhindre dette.

Tal med lægen før du får Arzerra, hvis du har eller har haft hepatitis B.

Infusionsreaktioner

Medicin af denne type (monoklonale antistoffer) kan give infusionsreaktioner, når de sprøjtes ind i kroppen. Du vil få medicin, som kan være med til at mindske en eventuel reaktion, såsom antihistaminer, steroider eller smertestillende medicin. Se også punkt 4 "Bivirkninger".

Hvis du mener, at du har haft sådan en reaktion før, skal du fortælle det til lægen, inden du får Arzerra.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), der er en alvorlig og livstruende tilstand i hjernen, er rapporteret ved brug af medicin som Arzerra. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du oplever hukommelsestab, koncentrationsbesvær, får svært ved at gå eller oplever synstab. Hvis du har haft disse symptomer inden behandling med Arzerra, **skal du straks fortælle det til lægen**, hvis symptomerne ændrer sig.

Svær forstoppelse (tyndtarmsobstruktion)

Kontakt straks lægen, hvis du oplever forstoppelse, oppustet mave eller mavesmerter. Det kan være symptomer på blokering i tarmen, især i de tidlige stadier af din behandling.

Børn og unge

Det vides ikke, om Arzerra virker hos børn og unge. Derfor anbefales Arzerra ikke til brug hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Arzerra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Arzerra bør normalt ikke anvendes til behandling under graviditet.

- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om at du er gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil vurdere fordelene for dig ved behandling med Arzerra under graviditeten i forhold til risikoen for dit ufødte barn.
- Du skal bruge sikker prævention for at undgå at blive gravid, så længe du får Arzerra og i mindst 12 måneder efter den sidste dosis af Arzerra. Spørg din læge til råds, hvis du planlægger at blive gravid efter denne periode.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Arzerra, skal du fortælle det til lægen.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Arzerra går over i modermælken. Det frarådes at amme under behandlingen med Arzerra og i 12 måneder efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Arzerra påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Arzerra indeholder natrium

Arzerra indeholder 34,8 mg natrium pr. 300 mg dosis, 116 mg natrium pr. 1000 mg dosis og 232 mg natrium pr. 2000 mg dosis. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan gives Arzerra

Hvis du har spørgsmål vedrørende brugen af Arzerra, skal du tale med den læge eller sygeplejerske, der giver dig infusionen.

Den sædvanlige dosis

Den sædvanlige dosis Arzerra ved den første infusion er 300 mg. Denne dosis øges herefter normalt til 1000 mg eller 2000 mg ved de efterfølgende infusioner.

Sådan bliver du behandlet

Arzerra gives i en vene (*intravenøst*) som en infusion (et drop) over flere timer.

Hvis du ikke tidligere er blevet behandlet for CLL, vil du maksimalt få 13 infusioner. Du vil blive givet en første infusion efterfulgt af den næste infusion 7 dage senere. De resterende infusioner vil blive givet en gang om måneden i op til 11 måneder.

Hvis du tidligere er blevet behandlet for CLL, men sygdommen er vendt tilbage, vil du maksimalt få 7 infusioner. Du vil få en første infusion efterfulgt af den næste infusion 7 dage senere. De resterende infusioner vil blive givet en gang om måneden.

Hvis du tidligere er blevet behandlet for CLL, gives der normalt 12 infusioner i behandlingsforløbet. Du får en infusion én gang om ugen i otte uger. Herefter er der en pause på 4-5 uger. De resterende infusioner gives efterfølgende én gang om måneden i fire måneder.

Medicin, der gives før hver infusion

Før hver infusion af Arzerra får du **præmedicin**, der er medicin, der hjælper med at reducere enhver reaktion på infusionen. Det kan være antihistaminer, steroider og smertestillende medicin. Du vil blive overvåget nøje, og hvis du får reaktioner, vil de blive behandlet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner

Medicin af denne type (monoklonale antistoffer) kan medføre infusionsrelaterede reaktioner, der i nogle tilfælde er alvorlige og kan forårsage dødsfald. Det er mest sandsynligt, at de forekommer i forbindelse med den første infusion.

Meget almindelige symptomer på en infusionsrelateret reaktion (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- kvalme
- feber
- hududslæt
- åndenød, hoste
- diarré
- mangel på energi

Almindelige symptomer på en infusionsrelateret reaktion (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- allergiske reaktioner som kan være alvorlige, hvor symptomer omfatter hævet og kløende udslæt (nældefeber), hævelse af ansigtet eller munden (angioødem), som kan give vejtrækningsbesvær
- vejtrækningsbesvær, åndenød, trykkende fornemmelse i brystet, hoste
- lavt blodtryk (kan medføre svimmelhed, når du rejser dig)
- ansigtsrødme
- kraftig sveden
- rysten eller kulderystelser
- hurtige hjerteslag
- hovedpine
- rygsmerte
- højt blodtryk
- ondt i halsen eller irritation i halsen
- tilstoppet næse.

Ikke almindelige symptomer på en infusionsrelateret reaktion (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- anafylaktisk reaktion, herunder anafylaktisk shock, hvor symptomer omfatter åndenød eller vejtrækningsbesvær, hvæsen eller hoste, ørhed, svimmelhed, ændring i bevidsthedsniveauet, lavt blodtryk, med eller uden mild generalkløe, rødme af huden, hævelse i ansigtet og/eller hals, blå misfarvning af læber, tunge eller hud
- væske i lungerne (lungeødem), som giver vejtrækningsbesvær
- langsom puls
- blå misfarvning af læber og yderliggende kropsdele, som f.eks. hænder og fødder (mulige symptomer på hypoxi).

Du skal omgående fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Mulige bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:

- hyppige infektioner, feber, kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår på grund af infektioner
- feber, hoste, vejtrækningsbesvær og hvæsen kan være mulige symptomer på en lunge- eller luftvejsinfektioner, herunder lungebetændelse
- ondt i halsen, følelsen af trykken eller smerte i kinder og panden, øre-, næse- eller halsinfektioner.

Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i dine blodprøver:

- lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi).

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- feber eller alternativt en meget lav kropstemperatur, brystsmerte, åndenød eller hurtig vejtrækning, rystelser, kulderystelser, forvirring, svimmelhed, nedsat vandladning og hurtig puls (mulige symptomer på blodinfektion)
- vandladningsbesvær eller smerter forbundet vandladning, overdreven trang til vandladning, urinvejsinfektioner
- helvedesild, forkølelssår (mulige symptomer på en herpesinfektion, som potentielt kan være alvorlig).

Almindelige bivirkninger, der kan ses i dine blodprøver:

- lavt antal blodplader i blodet (celler, der får blodet til at størkne).

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- forstoppelse, hvilket kan føles som mavesmerter.
➔ Hvis du har vedvarende mavesmerter, **skal du hurtigst muligt gå til lægen.**
- gulfarvning af hud og øjne, kvalme, appetitløshed, mørk urin (mulige symptomer på infektion eller reaktivering af hepatitis B-virus)
- hukommelsestab, koncentrationsbesvær og vanskeligheder med at gå eller tab af syn (mulige symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati)
- (tumorlysesyndrom).

Symptomerne på denne tilstand er:

- mindre urinproduktion end normalt
- muskelkramper.

Hvis du får disse symptomer, **skal du hurtigst muligt kontakte lægen.**

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i dine blodprøver:

- problemer med blodets størkningsevne
- utilstrækkelig produktion af røde eller hvide blodlegemer i knoglemarven.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den fortyndede infusionsvæske skal opbevares ved temperaturer mellem 2 °C – 8 °C og bruges inden for 24 timer. Eventuel ubrugt infusionsvæske skal kasseres 24 timer efter fortyndingen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arzerra indeholder:

- Aktivt stof: ofatumumab. Én ml koncentrat indeholder 20 mg ofatumumab.
- Øvrige indholdsstoffer: arginin, natriumacetat (E262), natriumchlorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyre (E507) (til pH-justering), vand til injektionsvæsker (se "Arzerra indeholder natrium" under punkt 2)

Udseende og pakningsstørrelser

Arzerra er et farveløst til svagt gult koncentrat til infusionsvæske.

Arzerra 100 mg fås i pakninger, der indeholder 3 hætteglas. Hvert hætteglas er lukket med en gummiprop og en forsegling af aluminium, og indeholder 5 ml koncentrat (100 mg ofatumumab).

Arzerra 1000 mg fås i pakninger, der indeholder 1 hætteglas. Hvert hætteglas er lukket med en gummiprop og en forsegling af aluminium, og indeholder 50 ml koncentrat (1000 mg ofatumumab).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien.

Fremstiller

Glaxo Operations UK Limited (under forretningsnavnet Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Storbritannien.

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Hrvatska

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1) Inden fortynding af Arzerra

Arzerra-koncentratet skal kontrolleres for fremmedlegemer og misfarvning inden fortyndingen. Ofatumumab skal være en farveløs til svagt gul opløsning. Arzerra-koncentratet må ikke anvendes, hvis det er misfarvet.

Hætteglasset med ofatumumab må ikke rystes i forbindelse med denne kontrol.

2) Fortynding af infusionsvæsken

Før administration skal Arzerra-koncentratet fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske ved brug af aseptisk teknik.

Dosis på 300 mg – Brug tre 100 mg/5 ml hætteglas (15 ml i alt, 5 ml pr. hætteglas):

- Udtag og kassér 15 ml fra en pose med 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske;
- Udtag 5 ml ofatumumab fra hvert af de tre 100 mg hætteglas, og injicer de i alt 15 ml i 1000 ml posen;
- Ryst ikke posen; bland den fortyndede opløsning ved roligt at vende posen op og ned.

Dosis på 1000 mg – Brug én 1000 mg/50 ml hætteglas (50 ml i alt, 50 ml pr. hætteglas):

- Udtag og kassér 50 ml fra en pose med 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske;
- Udtag 50 ml ofatumumab fra 1.000 mg hætteglasset og injicer det i 1000 ml posen.
- Ryst ikke posen; bland den fortyndede opløsning ved roligt at vende posen op og ned.

Dosis på 2000 mg – Brug to 1000 mg/50 ml hætteglas (100 ml i alt, 50 ml pr. hætteglas):

- Udtag og kassér 100 ml fra en pose med 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske;
- Udtag 50 ml ofatumumab fra hvert af de to 1000 mg hætteglas, og injicer de i alt 100 ml i 1000 ml posen;
- Ryst ikke posen; bland den fortyndede opløsning ved roligt at vende posen op og ned.

3) Administration af den fortyndede opløsning

Arzerra må ikke administreres som en intravenøs bolusinjektion. Arzerra skal administreres ved brug af en pumpe til intravenøs infusion.

Infusionen skal være gennemført inden for 24 timer efter fortyndingen. Eventuel ubrugt opløsning, der er tilovers på dette tidspunkt, skal kasseres.

Arzerra må hverken blandes eller administreres med andre lægemidler eller infusionsvæsker. Skyl slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske før og efter administration af ofatumumab for at undgå, at det blandes med andre lægemidler.

Tidligere ubehandlet CLL og recidiverende CLL:

Første infusion administreres over 4,5 timer (se punkt 4.2 i produktresuméet) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema:

Hvis den første infusion blev gennemført uden alvorlige bivirkninger, administreres de resterende infusioner på 1000 mg over 4 timer (se punkt 4.2 i produktresuméet) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genoptages, når patientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 i produktresuméet for yderligere information).

Infusionskema

Tid efter infusionsstart (minutter)	Infusion 1	Efterfølgende infusioner*
	Infusionshastighed (ml/time)	Infusionshastighed (ml/time)
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
*Hvis den forrige infusion blev afsluttet uden alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genstartes, når patientens tilstand er stabil (se afsnit 4.2 i produktresuméet).		

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Refraktær CLL:

Den første og anden infusion skal administreres over 6,5 timer (se punkt 4.2 i produktresuméet) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema.

Hvis den anden infusion blev gennemført uden alvorlige bivirkninger, administreres de resterende infusioner over 4 timer (se punkt 4.2 i produktresuméet) gennem et perifert eller permanent kateter i henhold til nedenstående skema. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genoptages, når patientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 i produktresuméet for yderligere information).

Infusionskema

Tid efter infusionsstart (minutter)	Infusion 1 og 2	Infusioner 3* til 12
	Infusionshastighed (ml/time)	Infusionshastighed (ml/time)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Hvis den anden infusion blev afsluttet uden alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger. Hvis der observeres infusionsrelaterede bivirkninger, skal infusionen afbrydes og genstartes, når patientens tilstand er stabil (se afsnit 4.2).		

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.