

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 20 mg ofatumumab.

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska à 5 ml innehåller 100 mg ofatumumab.

Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska à 50 ml innehåller 1000 mg ofatumumab.

Ofatumumab är en human monoklonal antikropp som produceras i en rekombinant murin cellinje (NS0).

Hjälpämne med känd effekt

Läkemedlet innehåller 34,8 mg natrium per dos om 300 mg och 116 mg natrium per dos om 1000 mg och 232 mg natrium per dos om 2000 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opaliserande, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Arzerra i kombination med klorambucil eller bendamustin är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som inte har fått tidigare behandling och som inte är lämpade för fludarabimbaserad behandling.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

Recidiverande KLL

Arzerra i kombination med fludarabin och cyklofosfamid är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande KLL.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

Refraktär KLL

Arzerra är indicerat för behandling av KLL hos vuxna patienter som är refraktära mot fludarabin och alemtuzumab.

Se avsnitt 5.1 för ytterligare information.

4.2 Dosering och administreringssätt

Arzerra ska administreras under övervakning av läkare med erfarenhet av cancerbehandling och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till komplett utrustning för återupplivning.

Övervakning

Patienterna ska övervakas noga under administreringen av ofatumumab med avseende på uppkomst av infusionsrelaterade reaktioner, inklusive cytokinfrisättningssyndrom, särskilt under den första infusionen.

Premedicinering

Patienterna ska premedicineras med följande läkemedel 30 minuter till 2 timmar före varje infusion med Arzerra enligt följande doseringsscheman:

Premedicineringschema för Arzerra

	Tidigare obehandlad KLL eller recidiverande KLL		Refraktär KLL			
Infusion nummer	1 och 2	3 till n*	1 och 2	3 till 8	9	10 till 12
Intravenös kortikosteroid (prednisolon eller motsvarande)	50 mg	0 till 50 mg**	100 mg	0 till 100 mg**	100 mg	50 till 100 mg***
Oral paracetamol (acetaminofen)	1000 mg					
Oral eller intravenös antihistamin	Difenhydramin 50 mg eller cetirizin 10 mg (eller motsvarande)					
*Upp till 13 infusioner hos patienter med tidigare obehandlad KLL, och upp till 7 infusioner hos patienter med recidiverande KLL. **Kortikosteroid kan antingen minskas eller utelämnas för efterföljande infusioner efter läkarens bedömning, om patienten inte upplevt någon allvarlig biverkning vid föregående infusion(er). ***Kortikosteroid kan minskas för efterföljande infusioner efter läkarens bedömning, om patienten inte upplevt någon allvarlig biverkning vid föregående infusion(er).						

Dosering

Tidigare obehandlad KLL

För tidigare obehandlad KLL är den rekommenderade doseringen och schemat:

- Cykel 1: 300 mg dag 1 följt av 1000 mg en vecka senare på dag 8
- Efterföljande cykler (till bästa svar uppnåtts eller som mest totalt 12 cykler): 1000 mg dag 1 (var 28:e dag).

Varje cykel är 28 dagar och räknas från dag 1 i cykeln.

Bästa svar är ett kliniskt svar som inte förbättrats med 3 ytterligare behandlingscykler.

Recidiverande KLL

För recidiverande KLL är den rekommenderade doseringen och schemat:

- Cykel 1: 300 mg dag 1, följt av 1000 mg en vecka senare på dag 8
- Efterföljande cykler (under högst 6 cykler totalt): 1000 mg dag 1 var 28:e dag.

Varje cykel är 28 dagar och räknas från dag 1 i cykeln.

Tidigare obehandlad KLL och recidiverande KLL

Första infusionen

Den inledande hastigheten för den första infusionen av Arzerra ska vara 12 ml/timme. Under infusionen ska hastigheten ökas var 30:e minut till högst 400 ml/timme (se avsnitt 6.6). Om en infusionsrelaterad biverkning observeras under infusionen, se nedan avsnitt ”Dosändring och återinsättande av behandling efter infusionsrelaterade biverkningar”.

Efterföljande infusioner:

Om den föregående infusionen/infusionerna har slutförts utan allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kan efterföljande infusioner starta med en hastighet på 25 ml/timme och ökas var 30:e minut upp till högst 400 ml/timme (se avsnitt 6.6). Om en infusionsrelaterad biverkning observeras under infusionen, se nedan avsnitt ”Dosändring och återinsättande av behandling efter infusionsrelaterade biverkningar”.

Dosändring och återinsättande av behandling efter infusionsrelaterade biverkningar

Vid förekomst av en mild eller måttlig biverkning ska infusionen avbrytas och startas om, med halva den infusionshastighet som användes vid tidpunkten då infusionen avbröts, när patientens tillstånd är stabilt. Om infusionshastigheten inte hade ökats från starthastigheten 12 ml/timme innan behandlingen avbröts på grund av en biverkning, ska infusionen startas om med infusionshastigheten 12 ml/timme som är standard starthastighet. Infusionshastigheten kan fortsatt ökas i enlighet med standardprocedurer enligt läkarens bedömning och patientens tolerans (ökningen får dock inte överskrida mer än en fördubbling av hastigheten var 30:e minut).

Vid förekomst av en allvarlig biverkning ska infusionen avbrytas och startas om på 12 ml/timme när patientens tillstånd är stabilt. Infusionshastigheten kan fortsatt ökas i enlighet med standardprocedurer enligt läkarens bedömning och patientens tolerans (ökningen får dock inte överskrida mer än en fördubbling av hastigheten var 30:e minut).

Arzerra ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar en anafylaktisk reaktion mot läkemedlet.

Refraktär KLL

Den rekommenderade dosen och schemat är 12 doser administrerat enligt följande:

- 300 mg dag 1, följt 1 vecka senare av
- 2000 mg varje vecka under 7 doser (infusion 2 till 8), följt 4-5 veckor senare av
- 2000 mg var 28:e dag under 4 doser (infusion 9 till 12)

Första och andra infusionen

Den inledande hastigheten för den första och andra infusionen av Arzerra ska vara 12 ml/timme. Under infusionen ska hastigheten ökas var 30:e minut till högst 200 ml/timme (se avsnitt 6.6). Om en infusionsrelaterad biverkning observeras under infusionen, se nedan avsnitt ”Dosändring och återinsättande av behandling efter infusionsrelaterade biverkningar”.

Efterföljande infusioner

Om den föregående infusionen/infusionerna slutförts utan allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kan efterföljande infusioner starta med en hastighet på 25 ml/timme och ökas var 30:e minut till högst 400 ml/timme (se avsnitt 6.6). Om en infusionsrelaterad biverkning observeras under infusionen, se nedan avsnitt ”Dosändring och återinsättande av behandling efter infusionsrelaterade biverkningar”.

Dosändring och återinsättande av behandling efter infusionsrelaterade biverkningar

Om en lindrig eller måttlig biverkan uppstår ska infusionen avbrytas och startas om med halva den infusionshastighet som användes vid tidpunkten då infusionen avbröts, när patientens tillstånd är stabilt. Om infusionshastigheten inte hade ökat från starthastigheten på 12 ml/timme innan infusionen avbröts på grund av en biverkan, ska infusionen startas om på 12 ml/timme, vilket är den vanliga infusionshastigheten vid start. Ökningen av infusionshastigheten kan fortsätta enligt vanligt förfarande efter läkarens bedömning och patientens tolerans (dock högst en fördubbling av hastigheten var 30:e minut).

Om en allvarlig biverkan uppstår ska infusionen avbrytas och startas om på 12 ml/timme när patientens tillstånd är stabilt. Ökningen av infusionshastigheten kan fortsätta enligt vanligt förfarande, läkarens bedömning och patientens tolerans (dock högst en ökning av hastigheten var 30:e minut).

Arzerra ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklat en anafylaktisk reaktion mot läkemedlet.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Arzerra för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Arzerra rekommenderas därför inte för användning i denna patientpopulation.

Äldre

Inga avsevärda skillnader i förhållande till ålder har setts beträffande säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1). Baserat på tillgängliga säkerhets- och effektoppgifter hos äldre behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av Arzerra har genomförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av Arzerra har genomförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är dock inte sannolikt att patienter med nedsatt leverfunktion behöver någon dosändring (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Arzerra är avsett för intravenös infusion och måste spädas före administrering. För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ofatumumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Intravenöst ofatumumab har förknippats med infusionsrelaterade reaktioner. Dessa reaktioner kan leda till tillfälligt uppehåll eller utsättning av behandlingen. Premedicinering dämpar infusionsrelaterade reaktioner men sådana kan ändå förekomma, framförallt under den första infusionen.

Infusionsrelaterade reaktioner kan omfatta, men är inte begränsat till, anafylaktiska händelser, bronkospasm, hjärthändelser (t.ex. myokard ischemi/infarkt, bradykardi), frossa/stelhet, hosta, cytokinfrisättningssyndrom, diarré, dyspné, trötthet, blodvallning, hypertoni, hypotoni, illamående, smärta, lungödem, pruritus, feber, utslag och urtikaria. I sällsynta fall kan dessa reaktioner leda till döden. Även med premedicinering har allvarliga reaktioner, bland annat cytokinfrisättningssyndrom, rapporterats efter användning av ofatumumab. I händelse av en allvarlig infusionsrelaterad reaktion måste Arzerra-infusionen omedelbart avbrytas och symptomatisk behandling inledas (se avsnitt 4.2).

Om en anafylaktisk reaktion inträffar ska Arzerra omedelbart sättas ut permanent och lämplig behandling inledas.

Infusionsrelaterade reaktioner förekommer till största delen under den första infusionen och tenderar att minska med efterföljande infusioner. Patienter med nedsatt lungfunktion i anamnesen kan löpa större risk för lungkomplikationer vid allvarliga reaktioner och bör övervakas noga under infusion av Arzerra.

Tumörlys-syndrom

Hos patienter med KLL kan tumörlys-syndrom (TLS) förekomma vid användning av Arzerra. Till riskfaktorerna för TLS räknas stor tumörbörda, höga koncentrationer av cirkulerande celler ($\geq 25000/\text{mm}^3$), hypovolemi, njurinsufficiens, förhöjda urinsyranivåer före behandling och förhöjda laktatdehydrogenasnivåer. Behandling av TLS omfattar bland annat korrigering av elektrolyter, övervakning av njurfunktion, underhåll av vätskebalans och stödjande terapi.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som resulterat i dödsfall har rapporterats hos KLL-patienter som erhållit cytotoxisk farmakoterapi, bland annat ofatumumab. En diagnos på PML ska övervägas hos alla Arzerra-patienter som rapporterar ny debut av eller förändringar av redan befintliga neurologiska tecken och symtom. Om en diagnos på PML misstänks ska Arzerra sättas ut och remittering till neurolog övervägas.

Immuniseringar

Säkerheten för, och förmågan att generera ett primärt eller anamnesiskt svar på, immunisering med levande försvagade eller inaktiverade vacciner under behandling med ofatumumab har inte studerats. Svaret på vaccination kan försämrats vid låga nivåer av B-celler. På grund av infektionsrisken bör administrering av levande försvagade vacciner undvikas under och efter behandling med ofatumumab tills B-cellsantalet normaliserats. Riskerna och fördelarna med vaccinering av patienter under Arzerra-behandling bör övervägas.

Hepatit B

Hepatit B-virus (HBV)-infektion och reaktivering, som i vissa fall resulterar i fulminant hepatit, leversvikt och död, har förekommit hos patienter som behandlats med läkemedel klassificerade som anti-CD-20-antikroppar, inklusive Arzerra. Fall har rapporterats hos patienter som är hepatit B-tyt antigen (HBsAg)-positiva och även hos dem som är hepatit B-kärn-antikropp (anti-HBc)-positiva men HBsAg-negativa. Reaktivering har också förekommit hos patienter som förefaller ha utläkt hepatit B-infektion (dvs HBsAg-negativa, anti-HBc-positiva och hepatit B-tyt antikropp [anti-HBs]-positiva).

HBV-reaktivering definieras som en abrupt ökning av HBV-replikering som uttrycks som en snabb ökning av serum-HBV-DNA-nivåer eller detektion av HBsAG hos en person som tidigare var HBsAG-negativ och anti-HBc-positiv. Reaktivering av HBV-replikering följs ofta av hepatit, dvs ökning av transaminasnivåerna och i svåra fall, ökning av bilirubinnivåerna, leversvikt och död. Alla patienter bör screenas för HBV-infektion genom att mäta HBsAG och anti-HBc före start av Arzerra-behandling. För patienter som visar tecken på tidigare (HBsAG-negativa, anti-HBc-positiva) hepatit B-infektioner, bör läkare med expertis inom behandling av hepatit B konsulteras avseende monitorering och insättning av HBV-antiviral behandling. Arzerra-behandling bör inte påbörjas hos patienter med tecken på pågående hepatit B-infektion (HBsAG-positiva) förrän infektionen har blivit adekvat behandlad.

Patienter med tecken på tidigare HBV-infektion ska monitoreras för kliniska och laborativa tecken på hepatit eller HBV-reakivering under behandling och i 6-12 månader efter den sista infusionen med Arzerra. HBV-reakivering har rapporterats upp till 12 månader efter fullständig behandling. Avbrytande av HBV-antiviral behandling ska diskuteras med läkare med expertis inom hepatit B.

Hos patienter som utvecklar reaktivering av HBV medan de får Arzerra, ska Arzerra och annan samtidig kemoterapi avslutas omedelbart, och lämplig behandling ska sättas in. Det finns otillräckliga data gällande säkerheten av att återinsätta Arzerra hos patienter som utvecklat HBV-reakivering. Återinsättning av Arzerra hos patienter vars HBV-reakivering har upphört ska diskuteras med läkare med expertis inom hepatit B.

Hjärt-kärtsystem

Patienter med hjärtsjukdom i anamnesen ska övervakas noga. Arzerra ska sättas ut hos patienter som upplever allvarliga eller livshotande hjärtarytmier.

Effekten av flera doser av Arzerra på QTc-intervallet utvärderades i en poolad analys av tre öppna studier i patienter med KLL (N=85). Ökningar över 5 millisekunder sågs i median/genomsnittlig QT/QTc-intervaller i den poolade analysen. Inga stora förändringar i det genomsnittliga QTc-intervallet (dvs >20 millisekunder) sågs. Ingen av patienterna hade en ökning av QTc till >500 millisekunder. En koncentrationsberoende ökning av QTc sågs inte. Det rekommenderas att elektrolyter såsom kalium och magnesium mäts före och under administreringen av ofatumumab. Onormala elektrolytnivåer ska korrigeras. Effekten av ofatumumab på patienter med förlängt QT-intervall (t.ex. förvärvat eller medfödd) är okänd.

Tarmobstruktion

Tarmobstruktion har rapporterats hos patienter som erhållit monoklonal anti-CD20-antikroppsbehandling, inklusive ofatumumab. Patienter som söker för buksmärta, i synnerhet under tidigt skede av ofatumumab-terapikuren, ska utvärderas och lämplig behandling inledas.

Laboratorieövervakning

Cytopeni, inklusive förlängd och sent uppkommen neutropeni, har rapporterats vid behandling med ofatumumab. Fullständig blodkroppsräkning, inklusive neutrofiler, och trombocyter ska göras med regelbundna intervall under behandling med Arzerra och oftare hos patienter som utvecklar cytopeni.

Natriuminnehåll

Läkemedlet innehåller 34,8 mg natrium per dos om 300 mg, 116 mg natrium per dos om 1000 mg och 232 mg natrium per dos om 2000 mg. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om begränsade formella drug-drug-interaktionsstudier finns för ofatumumab, finns det inga kända kliniskt signifikanta interaktioner med andra läkemedel. Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ofatumumab och fludarabin, cyklofosamid, bendamustin, klorambucil eller dess aktiva metabolit, PAM (phenylacetic acid mustard).

Effekten av levande försvagat eller inaktiverat vaccin kan försämrats med ofatumumab. Därför ska samtidig användning av dessa medel med ofatumumab undvikas. Om samtidig administrering bedöms vara oundviklig ska riskerna och fördelarna med vaccinering av patienter under behandling med ofatumumab övervägas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Eftersom ofatumumab kan leda till fetal B-cellsdepletion måste effektivt preventivmedel (metoder som resulterar i graviditet hos färre än 1%) användas under behandling med Arzerra och under minst 12 månader efter den sista Arzerra-dosen. Efter denna period bör planering av graviditet i förhållande till den underliggande sjukdomen utvärderas av den behandlande läkaren.

Graviditet

Ofatumumab kan orsaka fetal B-cellsdepletion baserat på resultat från djurstudier och dess verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier hos gravida kvinnor för att informera om en produktrelaterad risk. Ingen teratogenicitet eller maternal toxicitet observerades i en djurreproduktionsstudie där ofatumumab administrerades till gravida apor (se avsnitt 5.3). Ofatumumab ska inte administreras till gravida kvinnor om inte den möjliga nyttan för modern överväger den eventuella risken för barnet.

Administrering av levande vacciner till nyfödda och spädbarn som exponerats för ofatumumab *in utero* bör undvikas tills B-cellnivåerna normaliserats (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Amning

Det är inte känt om Arzerra utsöndras i modersmjölk, dock utsöndras IgG i modersmjölk. Säker användning av ofatumumab hos människa under amning har inte fastställts. Det har inte studerats på djur om ofatumumab utsöndras i mjölk. Publicerade data tyder på att nyföddas och spädbarns konsumtion av bröstmjölk inte resulterar i någon väsentlig absorption av dessa maternella antikroppar i blodomloppet. En risk för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandlingen med Arzerra och i 12 månader efter behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av ofatumumab på human fertilitet. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten av Arzerra på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Inga menliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos ofatumumab. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för ofatumumab ska betänkas när patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk och kognitiv förmåga övervägs (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen för ofatumumab baseras på data från 1168 patienter i kliniska studier på KLL (se avsnitt 5.1). Detta inkluderar 643 patienter behandlade med ofatumumab i monoterapi (hos patienter med recidiverande eller refraktär KLL) och 525 patienter behandlade med ofatumumab i kombination med kemoterapi (klorambucil eller bendamustin eller fludarabin och cyklofosfamid).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med ofatumumab i monoterapi och med ofatumumab i kombination med kemoterapi är listade nedan enligt MedDRA-organklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna inom varje frekvensområde är rangordnade efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>MedDRA Klassificering av organsystem</u>	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	
Infektioner och infestationer	Nedre luftvägsinfektion (inklusive pneumoni), övre luftvägsinfektion	Sepsis (inklusive neutropenisk sepsis och septisk chock), herpesvirusinfektion, urinvägsinfektion	Hepatit B-infektion och reaktivering, progressiv multifokal leukoencefalopati	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, anemi	Febril neutropeni, trombocytopeni, leukopeni	Agranulocytos, koagulopati, aplasi av röda blodkroppar, lymfopeni	
Immunsystemet		Överkänslighet*	Anafylaktiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock)*	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*		
Metabolism och nutrition			Tumörlyssyndrom	
Hjärtat		Takykardi*	Bradykardi*	
Blodkärl		Hypotoni*, hypertoni*		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné*, hosta*	Bronkialspasm*, obehag i bröstorgen*, orofaryngeal smärta*, nästäppa*	Lungödem*, hypoxi*	
Magtarmkanalen	Illamående*, diarré		Tunntarmsobstruktion	
Hud och subkutan vävnad	Utslag*	Urtikaria*, klåda*, blodvallning*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber*, trötthet*	Cytokinfrisättningsyndrom*, frossa* (inklusive stelhet), hyperhidros*		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion*		

*Dessa händelser är troligen hänförliga till ofatumumab som en infusionsrelaterad reaktion och inträffar vanligtvis efter start av infusionen och inom 24 timmar efter att infusionen fullgjorts (se avsnitt 4.4)

Beskrivning av vissa biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Av de 1168 patienter som fick ofatumumab i kliniska studier på KLL var de mest förekommande biverkningen infusionsrelaterade reaktioner vilka förekom hos 711 patienter (61%) någon gång under behandlingen. Majoriteten av de infusionsrelaterade reaktionerna var av Grad 1 eller Grad 2 i allvarlighetsgrad. Sju procent av patienterna hade infusionsrelaterade reaktioner $\geq$ Grad 3 någon gång under behandlingen. Två procent av de infusionsrelaterade reaktionerna ledde till att behandlingen avbröts. Det förekom inga fatala infusionsrelaterade reaktioner.

Infektioner

Av 1168 patienter som fått ofatumumab i kliniska studier på KLL fick 682 patienter (58%) en infektion. Dessa omfattade bakteriella, virala och svampinfektioner. Av de 1168 patienterna fick 268 (23%) $\geq$ grad 3-infektioner och 65 (6%) av de 1168 patienterna fick en fatal infektion.

Neutropeni

Av de 1168 patienter som fick ofatumumab i kliniska studier upplevde 420 patienter (36%) en biverkning förknippad med ett minskat neutrofilantal, 129 (11%) upplevde en allvarlig biverkning förknippad med ett minskat neutrofilantal.

I den pivotala studien för obehandlad KLL (OMB110911; ofatumumab plus klorambucil 217 patienter, enbart klorambucil 227 patienter), rapporterades förlängd neutropeni (definierad som Grad 3- eller Grad 4-neutropeni som inte gått tillbaka mellan 24 och 42 dagar efter den sista dosen av studieläkemedel) hos 41 patienter (9%) (23 patienter [11%] behandlade med ofatumumab och klorambucil, 18 patienter [8%] behandlade med enbart klorambucil). Nio patienter (4%) behandlade med ofatumumab och klorambucil och tre patienter behandlade med enbart klorambucil hade sent uppkommen neutropeni (definierad som neutropeni Grad 3 eller 4 som debuterade 42 dagar efter den sista behandlingen). I den pivotala studien (OMB110913; ofatumumab plus fludarabin och cyklofosfamid 181 patienter, fludarabin och cyklofosfamid 178 patienter) på patienter med recidiverande KLL rapporterades långvarig neutropeni hos 38 (11%) patienter (18 patienter [10%] hade behandlats med ofatumumab i kombination med fludarabin och cyklofosfamid jämfört med 20 patienter [11%] i fludarabin och cyklofosfamid gruppen). Tretton patienter (7%) som behandlats med ofatumumab i kombination med fludarabin och cyklofosfamid och 5 patienter (3%) som behandlats med fludarabin och cyklofosfamid drabbades av neutropeni med sen debut.

Kardiovaskulära

I en poolad analys av tre öppna studier på patienter med KLL (N=85) utvärderades effekten av multipla doser av Arzerra på QTc-intervall. Ökningar över 5 millisekunder observerades i median/genomsnittsQT/QTc-intervallen i den poolade analysen. Inga stora förändringar i genomsnittligt QTc-intervall (dvs >20 millisekunder) sågs. Ingen av patienterna hade en ökning av QTc till >500 millisekunder. En koncentrationsberoende ökning i QTc sågs inte.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC10

Verkningsmekanism

Ofatumumab är en human monoklonal antikropp (IgG1) som binder specifikt till en distinkt epitop som omfattar både CD20-molekylens lilla och stora extracellulära loopar. CD20-molekylen är ett transmembrant fosfoprotein uttryckt på B-lymfocyter från pre-B- till moget B-lymfocytstadium och på B-cellstumörer. B-cellstumörerna inkluderar KLL (som i allmänhet förknippas med lägre nivåer av CD20-uttryck) och non-Hodgkins lymfom (där > 90% av tumörerna har höga nivåer av CD20-uttryck). CD20-molekylen stöts inte bort från cellytan och internaliseras inte efter antikroppsbindning.

Bindningen av ofatumumab till den membran-proximala epitopen av CD20-molekylen framkallar rekrytering och aktivering av komplement på cellytan, vilket leder till komplementberoende cytotoxicitet och resulterande lysis av tumörceller. Ofatumumab har visat sig framkalla avsevärd lysis av celler med höga uttrycksnivåer av komplementförsvarsmolekyler. Ofatumumab har även visat sig framkalla cell-lysis i celler med såväl högt som lågt uttryck av CD20 och i celler som är resistent mot rituximab. Dessutom tillåter bindningen av ofatumumab rekrytering av naturliga mördarceller som kan inducera celledöd genom antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet.

Farmakodynamiska effekter

Antalet perifera B-celler minskade efter den första infusionen av ofatumumab hos patienter med hematologiska maligniteter. Ofatumumab inducerar snabb och djup B-cellsdepletion hos alla patienter med KLL, oavsett om det ges som enda medel eller i kombination.

När ofatumumab administrerades ensamt till patienter med refraktär KLL var medianminskningen av B-cellsantalet 22% efter den första infusionen och 92% vid den åttonde veckoinfusionen. Antalet perifera B-celler var lågt under hela återstoden av behandlingen hos de flesta patienter och stannade under baslinjen upp till 15 månader efter den sista dosen hos patienter som svarade på behandlingen.

När ofatumumab administrerades i kombination med klorambucil till patienter med tidigare obehandlad KLL, var medianminskningen i B-cellsantal efter den första cykeln och före den sjätte månadscykeln 94% och >99%. Vid 6 månader efter den sista dosen var medianreduktionen av B-cellsantalet >99%.

När ofatumumab administrerades i kombination med fludarabin och cyklofosfamid till patienter med recidiverande KLL var medianminskningen från baseline 60% efter första infusionen och komplett depletion (100%) nåddes efter 4 cykler.

Immunogenicitet

Det finns en potential för immunogenicitet hos terapeutiska proteiner såsom ofatumumab. Serumprov från mer än 1000 patienter i det kliniska programmet för KLL testades för anti-ofatumumab-antikroppar under och efter behandlingsperioder från 8 veckor till 2 år. Bildning av anti-ofatumumab-antikroppar observerades hos mindre än 0,5% av patienter med KLL efter behandling med ofatumumab.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidigare obehandlad KLL

Studie OMB110911 (randomiserad, öppen, parallell-arm, multicenter) utvärderade effekten av Arzerra i kombination med klorambucil jämfört med enbart klorambucil hos 447 patienter med tidigare obehandlad KLL som ansetts inte lämpliga för fludarabinbaserad behandling (t.ex. på grund av hög ålder eller förekomst av ko-morbiditeter) med aktiv sjukdom och indicerad för behandling. Patienterna fick antingen Arzerra som månatlig intravenös infusion (cykel 1: 300 mg dag 1 och 1000 mg dag 8, efterföljande cykler: 1000 mg dag 1 var 28:e dag) i kombination med klorambucil (10 mg/m² oralt dag 1-7 var 28:e dag) eller enbart klorambucil (10 mg/m² oralt dag 1-7 var 28:e dag). Patienter fick behandling i minst 3 månader till bästa svar eller upp till högst 12 cykler. Medianåldern var 69 år (intervall: 35 till 92 år), 27% av patienterna var ≥ 75 år, 63% var män och 89% var kaukasier. Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics (CIRS-G) var 9 och 31% av patienterna hade ett CIRS-G > 10 . Median kreatininclearance (CrCl), uppmätt med användning av Cockcroft-Gault-formeln, var 70 ml/min och 48% av patienterna hade ett CrCl på < 70 ml/min. Patienterna med ett Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status på 0 till 2 inkluderades i studien och 91% hade ett ECOG status på 0 eller 1. Cirka 60% av patienterna fick 3-6 cykler med Arzerra och 32% fick 7-12 cykler. Medianantal cykler som fullföljdes hos patienterna var 6 (total Arzerra dos om 6300 mg).

Primärt effektmått var median progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av en blindad oberoende utvärderingskommitté (IRC) som använde the International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) uppdaterade National Cancer Institute- sponsored Working Group (NCI-WG) riktlinjer (2008). Total responsfrekvens (ORR) inklusive Komplett (CR) revision utvärderades också av en oberoende utvärderingskommitté som använde IWCLL-riktlinjerna.

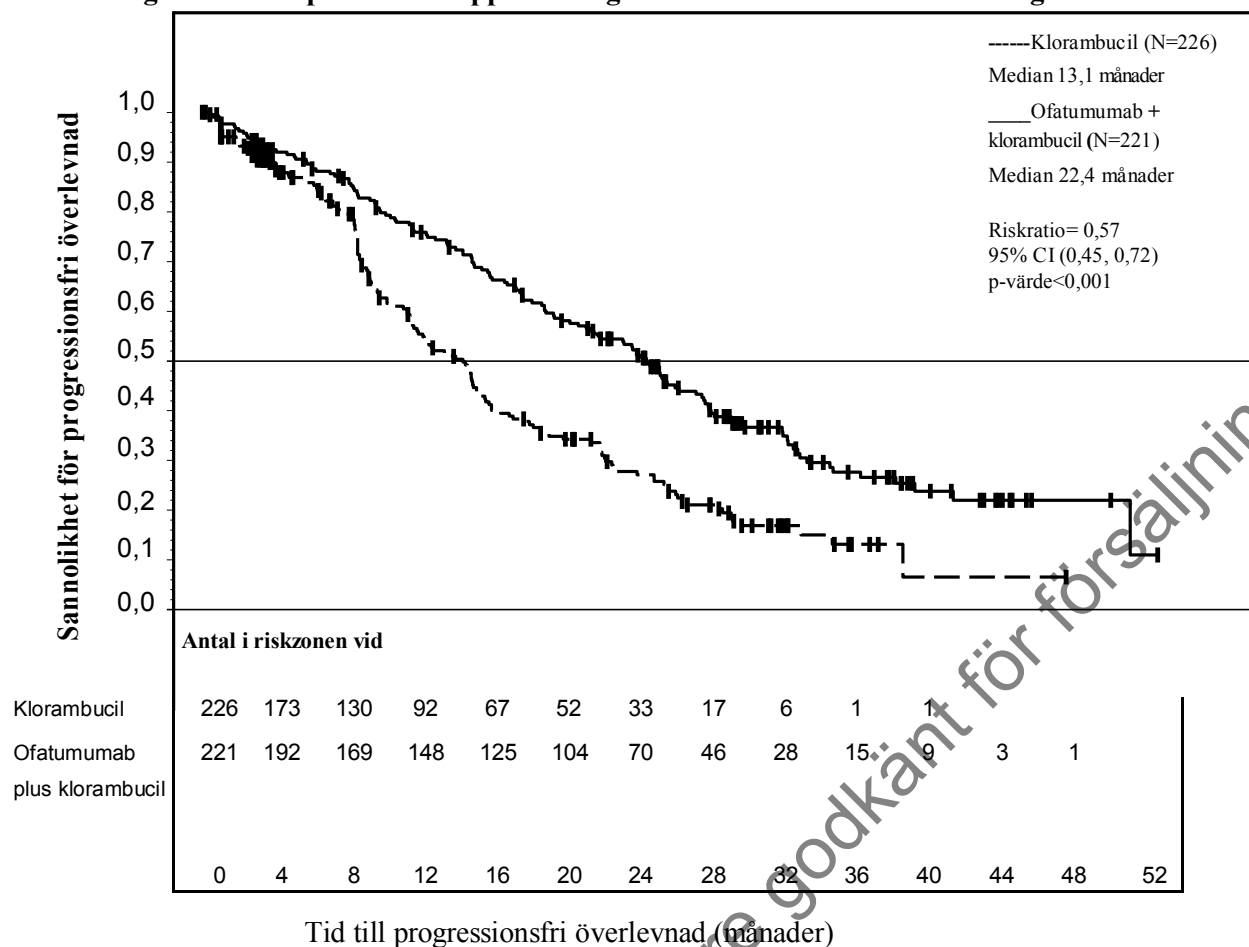
Arzerra i kombination med klorambucil visade en statistiskt signifikant (71%) förbättring i median-PFS jämfört med enbart klorambucil (HR: 0.57; 95% CI: 0.45, 0.72) (se Tabell 1 och Figur 1). PFS-fördel med tillägg av Arzerra sågs hos alla patienter, inklusive dem med biologiska kännetecken för dålig prognos (såsom 17p- eller 11q-deletion, icke-muterad IGHV, $\beta 2M > 3500$ $\mu\text{g/l}$ och ZAP-70-uttryck).

Tabell 1 Sammanfattning av PFS med Arzerra i kombination med klorambucil jämfört med klorambucil hos tidigare obehandlad KLL

IRC-utvärderad Primär och subgruppsanalys av PFS, månader	Klorambucil (N=226)	Arzerra och klorambucil (N=221)
Median, alla patienter	13,1	22,4
95% CI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Riskratio	0,57 (0,45, 0,72)	
P-värde	p<0,001	
Ålder ≥75 år (n=119)	12,2	23,8
Co-morbiditet 0 eller 1 (n=126)	10,9	23,0
Co-morbiditet 2 eller mer (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 muterad (≤98%) (n=177)	12,2	30,5
IGHV ickemuterad (>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 intermediär (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negativ (n=100)	13,8	25,6
IGHV muterad & ZAP-70-negativ (n=60)	10,5	NR
IGHV muterad & ZAP-70-positiv (n=35)	7,9	27,2
IGHV ickemuterad & ZAP-70-negativ (n=27)	16,7	16,2
IGHV ickemuterad & ZAP-70-positiv (n=122)	11,2	16,2
Förkortningar: β2M= beta-2-mikroglobulin, CI= konfidensintervall; CIRS-G= Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, KLL= kronisk lymfatisk leukemi, CrCl= kreatininclearance, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IRC= Oberoende granskningskommitté, N= antal, NR= inte uppnådd, PFS= progressionfri överlevnad, ZAP-70= zeta-chain-associerad protein kinas 70.		

Begränsade data är tillgängliga i den heterogena icke-kaukasiska populationen och hos patienter med ett ECOG-resultat på PS=2.

Figur 1. Kaplan-Meier-uppskattning av IRC-utvärderad PFS hos tidigare obehandlad KLL



Tabell 2 Sammanfattning av sekundära resultat av Arzerra i kombination med klorambucil jämfört med klorambucil hos tidigare obehandlad KLL

IRC-utvärderat sekundärt resultat	Klorambucil (N=226)	Arzerra och klorambucil (N=221)
ORR (%)	69	82
95% CI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
P -värde	p<0.001	
CR (%)	1	12
CR med MRD negativitet (% av CR)	0	37
Medianduration av svar, alla patienter, månader	13,2	22,1
95% CI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
P-värde	p<0,001	
Förkortningar: CI= konfidensintervall, KLL= kronisk lymfatisk leukemi, CR= totalt svar, IRC= Oberoende granskningskommitté, MRD= minimalt återstående sjukdom, N= antal, ORR= Total svarsfrekvens		

Studie OMB115991 utvärderade effekten av Arzerra i kombination med bendamustin hos 44 patienter med tidigare obehandlad KLL som ansetts inte lämpliga för fludarabinbaserad behandling. Patienterna fick Arzerra som månatlig intravenös infusion (cykel 1, 300 mg dag 1 och 1000 mg dag 8; efterföljande cykler: 1000 mg dag 1 var 28:e dag) i kombination med intravenös bendamustin 90 mg/m² dag 1 och 2 var 28:e dag. Patienterna fick behandling under högst 6 cykler. Median antal cykler som fullföljdes hos patienterna var 6 (total Arzerrados på 6300 mg).

Primärt effektmått var ORR utvärderad av investigatorerna i enlighet med 2008 IWCLL-riktlinjerna.

Resultaten av den här studien visade att Arzerra i kombination med bendamustin är en effektiv behandling som ger en total svarsfrekvens på 95% (95% CI: 85, 99) och ett komplett svar på 43%. Mer än hälften av patienterna (56%) med komplett svar var MRD-negativa efter fullgjord studiebehandling.

Det finns inga tillgängliga data som jämför Arzerra i kombination med bendamustin eller med klorambucil jämfört med rituximab-baserad behandling såsom rituximab med klorambucil. Alltså är nyttan av en sådan ny kombination i jämförelse med rituximab-baserad behandling okänd.

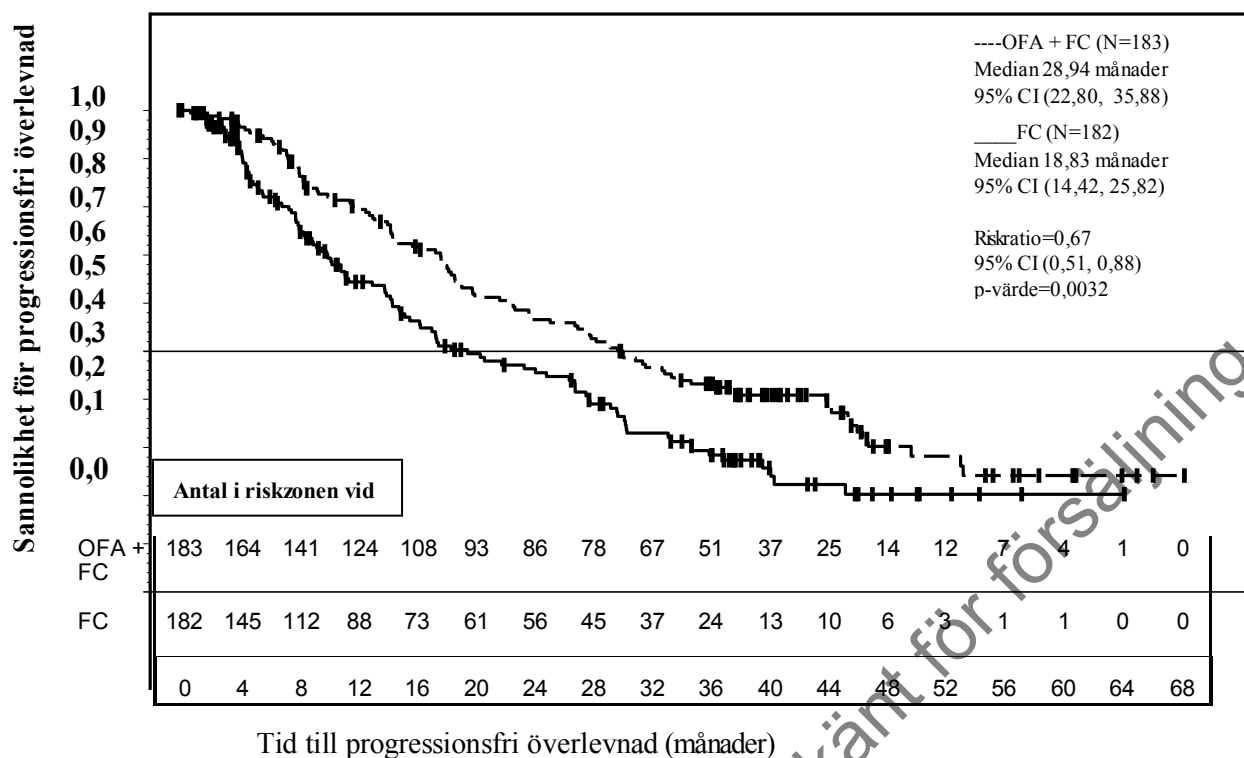
Recidiverande KLL

Studie OMB110913 (randomiserad, öppen, parallell, multicenterstudie) utvärderade effekten av ofatumumab i kombination med fludarabin och cyklofosfamid jämfört med fludarabin och cyklofosfamid hos 365 patienter med recidiverande KLL (definierat som en patient som fått minst en tidigare behandling mot KLL och tidigare uppnått en fullständig eller partiell remission men där sjukdomsprogression påvisats efter en period om mer än sex månader). Utgångsvärden för sjukdomskaraktäristika och prognostiska markörer var balanserade mellan grupperna och representativa för en recidiverande KLL population. Patienternas medianålder var 61 år (intervall: 32 till 90 år, 7% var 75 år eller äldre), 60% var män och 16%, 55% och 28% hade Binet stadium A, B respektive C. Majoriteten av patienterna (81%) hade fått 1-2 tidigare behandlingslinjer (av vilka cirka 50% fått 1 behandling innan) och 21% av patienterna hade tidigare fått rituximab. CIRS-poäng i median var 7 (intervall: 4 till 17), 36% av patienterna hade CrCL ≥ 70 ml/min, 93% av patienterna hade ECOG 0 eller 1. Begränsade data finns tillgängliga i den heterogena icke-vita populationen och hos patienter med ett ECOG funktionsstatus på 2.

Patienterna fick ofatumumab som intravenösa infusioner (cykel 1: 300 mg på dag 1 och 1000 mg på dag 8; efterföljande cykler: 1000 mg på dag 1 var 28:e dag). Cirka 90 av patienterna fick 3-6 cykler av ofatumumab och 66% fullföljde 6 cykler.

Det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderades av en blindad oberoende granskningskommitté (independent review committee - IRC) som använde sig av "the updated National Cancer Institute sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines (2008)". PFS förlängdes i ofatumumab plus fludarabin-cyklofosfamid (OFA+FC) gruppen i jämförelse med fludarabin-cyklofosfamid (FC) gruppen (28,9 månader kontra 18,8 månader, HR; 0,67; 95% CI: 0,51-0,88, $p=0,0032$) vilket resulterade i en förbättring i median PFS på 10 månader (se figur 2). PFS baserat på lokal granskning (prövare) överensstämde med det primära effektmåttet och resulterade i en ~ 11 månaders förbättring i median PFS (OFA+FC 27,2 månader kontra 16,8 månader för FC: HR=0,66 (95 CI: 0,51; 0,85, $p=0,0009$).

Figur 2 Kaplan-Meier-uppskattning av PFS vid recidiverande KLL



Den totala svarsfrekvensen (ORR) utvärderades också av en IRC som använde 2008 NCI-WG guidelines. ORR var högre för OFA+FC kontra FC (84% kontra 68%, $p=0,0003$). Median tid till nästa behandling var längre i OFA+FC gruppen jämfört med FC (48,1 månader kontra 40,1 månader; HR: 0,73; 95% CI: 0,51-1,05). Median tiden till progression var längre i OFA+FC gruppen jämfört med FC (42,1 månader kontra 26,8 månader; HR: 0,63; 95% CI: 0,45-0,87).

Med en median uppföljning om cirka 34 månader rapporterades 67 dödsfall (37%) i OFA+FC gruppen och 69 dödsfall (38%) med FC. Resultaten för total överlevnad visade en HR=0,78 (56,4 månader kontra 45,8 månader för OFA+FC gruppen kontra FC gruppen; 95% CI: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

Refraktär KLL

Arzerra administrerades som monoterapi till 223 patienter med refraktär KLL (studie Hx-CD20-406). Patienternas medianålder var 64 år (intervall: 41 till 87 år) och majoriteten var män (73%) och kaukasier (96%). Patienterna hade erhållit en median på 5 tidigare terapier, inklusive rituximab (57%). Av dessa 223 patienter var 95 patienter refraktära mot fludarabin- och alemtuzumabbehandling (definierad som misslyckande att uppnå minst ett partiellt svar med fludarabin- eller alemtuzumabbehandling eller sjukdomsprogression inom 6 månader efter den sista dosen av fludarabin eller alemtuzumab). Det fanns tillgång till cytogena (FISH) baslinjedata för 209 patienter. 36 patienter hade normal karyotyp och kromosomavvikelse upptäcktes hos 174 patienter. Det fanns 47 patienter med 17p-deletion, 73 patienter med 11q-deletion, 23 patienter med trisomi 12q, och 31 patienter med 13q-deletion som enda avvikelse.

Den totala svarsfrekvensen var 49% hos patienter som var refraktära mot fludarabin och alemtuzumab (effektdata från studien sammanfattas i tabell 3). Patienter som tidigare erhållit rituximabterapi, antingen som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, svarade på behandlingen med ofatumumab med samma frekvens som de som inte erhållit rituximabterapi tidigare.

Tabell 3 Sammanfattning av svar på Arzerra hos patienter med refraktär KLL

(Primär) endpoint ¹	Patienter refraktära mot fludarabin och alemtuzumab n=95
Total svarsfrekvens Responders, n (%) 95,3% CI (%)	47 (49) 39,60
Svarsfrekvens hos patienter med tidigare rituximabterapi Responders, n (%) 95% CI (%)	25/56 (45) 31,59
Svarsfrekvens hos patienter med kromosomabnormitet 17p-deletion Responders, n (%) 95% CI (%) 11q-deletion Responders, n (%) 95% CI (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29,65
Median total överlevnad Månader 95% CI	13,9 9,9, 18,6
Progressionsfri överlevnad Månader 95% CI	4,6 3,9, 6,3
Medianvaraktighet av svar Månader 95% CI	5,5 3,7, 7,2
Mediantid till nästa KLL-terapi Månader 95% CI	8,5 7,2, 9,9
¹ Det totala svaret bedömdes av en oberoende svarskommitté med hjälp av 1996 års riktlinjer för KLL från NCIWG.	

Förbättringar visades även för komponenter i svarskriterierna från NCIWG. Dessa inkluderade förbättringar som förknippas med konstitutionella symtom, lymfadenopati, organomegali eller cytopenier (se tabell 4).

Tabell 4 Sammanfattning av klinisk förbättring med en minsta varaktighet av 2 månader hos patienter med symtom vid inklusion i studien (baslinjen).

Effektendpoint eller hematologisk parameter ^a	Patienter med symtomförbättring eller förbättring av laboratorie parameter/patienter med symtom eller avvikande laboratorieparametrar vid baslinjen (%)
	Patienter refraktära mot fludarabin och alemtuzumab
Lymfocytantal	
≥50% minskning	49/71 (69)
Normalisering ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Fullständigt svar av konstitutionella symtom ^b	21/47 (45)
Lymfadenopati ^c	
≥50% förbättring	51/88 (58)
Fullständigt svar	17/88 (19)
Splenomegali	
≥50% förbättring	27/47 (57)
Fullständigt svar	23/47 (49)
Hepatomegali	
≥50% förbättring	14/24 (58)
Fullständigt svar	11/24 (46)
Hemoglobin < 11 g/dl vid baslinjen till > 11 g/dl efter baslinje	12/49 (24)
Trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/l$ vid baslinjen till $> 50\%$ ökning eller $> 100 \times 10^9/l$ efter baslinjen	19/50 (38)
Neutrofiler $< 1 \times 10^9/l$ vid baslinjen till $> 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Exklusive patientbesök från första transfusionsdatum, behandling med erytropoietin eller behandling med tillväxtfaktorer. För patienter som saknade uppgifter vid inklusion i studien överfördes senaste screeningdata/ej schemalagda data till baslinjen. ^b Fullständig resolution av konstitutionella symtom (feber, nattliga svettningar, trötthet, viktnedgång) definierade som förekomst av något symtom vid baslinjen, följt av inga förekommande symtom. ^c Lymfadenopati mättes genom summan av produkterna av de största diametrarna (SPD) enligt bedömning vid kroppsundersökning.	

Arzerra gavs också till en grupp patienter (n=112) med bulkig sjukdom (definierad som minst en lymfknuta > 5 cm) som även var refraktära mot fludarabin. Den totala svarsfrekvensen i denna grupp var 43% (95,3% CI: 33, 53). Median för progressionsfri överlevnad var 5,5 månader (95% CI: 4,6, 6,4) och median för total överlevnad var 17,4 månader (95% CI: 15,0, 24,0). Svarsfrekvensen hos patienter som tidigare fått rituximab-behandling var 38% (95% CI: 23, 61). Dessa patienter hade även en jämförbar klinisk förbättring, avseende effekt-endpoints och hematologiska parametrar beskrivna ovan, jämfört med patienter refraktära mot både fludarabin och alemtuzumab.

Dessutom behandlades en grupp patienter (n=16) med Arzerra som var intoleranta mot/olämpliga för behandling med fludarabin och/eller intoleranta mot alemtuzumab-behandling. Den totala svarsfrekvensen i denna grupp var 63% (95,3% CI: 35, 85).

En randomiserad öppen tvåarmad studie (OMB114242), genomförd på patienter med bulkig fludarabin refraktär KLL som hade misslyckats i minst 2 tidigare behandlingar (n=122), jämförde Arzerra monoterapi (n=79) med läkarens val av terapi (n=43). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det primära effektmåttet för IRC bedömd PFS (5,4 vs 3,6 månader, HR (Hazard ratio)=0,79, p=0,27). PFS i Arzerra monoterapiarmen var jämförbar med resultaten som observerats med Arzerra som monoterapi i studie Hx-CD20-406.

En dosintervallsstudie (Hx-CD20-402) genomfördes med 33 patienter med recidiverande eller refraktär KLL. Patienternas medianålder var 61 år (intervall: 27 till 82 år), majoriteten var män (58%) och samtliga var kaukasier (97%). Behandling med Arzerra (när det gavs som infusioner en gång i veckan under 4 veckor) ledde till en objektiv svarsfrekvens på 50% i gruppen med högst dos (1:a dos: 500 mg; 2:a, 3:e och 4:e dos: 2000 mg) och inkluderade 12 partiella remissioner och en nodulär partiell remission. För gruppen med högst dos var mediantiden till progression 15,6 veckor (95% CI: 15, 22,6) hos den fullständigt analyserade populationen och hos responders var mediantiden till progression 23 veckor (CI: 20, 31). Varaktigheten av svar var 16 veckor (CI: 13, 19) och tiden till nästa KLL-terapi var 52,4 veckor (CI: 36,9 - ej uppskattningsbart).

Pediatrisk population

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har avstått från skyldigheten att lämna in resultaten från studier med Arzerra i alla undergrupper av den pediatrika populationen med kronisk lymfatisk leukemi (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sammantaget var farmakokinetiken för ofatumumab överensstämmande över indikationerna, oavsett om det gavs som enda läkemedel eller i kombination med fludarabin och cyklofosfamid eller klorambucil. Ofatumumab hade icke-linjär farmakokinetik relaterad till dess minskande clearance över tiden.

Absorption

Arzerra administreras genom intravenös infusion, varför absorption inte är tillämpligt.

Distribution

Ofatumumab har en liten distributionsvolym med genomsnittliga Vss-värden mellan 1,7 och 8,1 l över studier, dosnivåer och infusionsantal.

Metabolism

Ofatumumab är ett protein för vilket den förväntade metaboliska vägen är nedbrytning till små peptider och individuella aminosyror genom ubikvitära proteolytiska enzymer. Klassiska biotransformeringsstudier har inte utförts.

Eliminering

Ofatumumab elimineras på två sätt: en måloberoende väg som andra IgG-molekyler och en målmedierad väg som har samband med bindningen till B-celler. Det förekom en snabb och ihållande utarmning av CD20⁺ B-celler efter den första ofatumumabinfusionen, som lämnade ett reducerat antal CD20⁺-celler tillgängliga för antikroppen att binda till vid efterföljande infusioner. Följaktligen var clearancevärdena för ofatumumab lägre och t_{1/2}-värdena signifikant högre efter senare infusioner än efter den inledande infusionen. Under de upprepade veckoinfusionerna ökade AUC- och C_{max}-värdena för ofatumumab mer än den förväntade ackumuleringen mot bakgrund av uppgifterna från den första infusionen.

De huvudsakliga farmakokinetiska parametrarna för ofatumumab, som enda läkemedel eller i kombination, sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5 Ofatumumab farmakokinetiska parametrar (geometriskt medelvärde)

Population (behandling)	Doseringsregim	Cykel ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _½ (dagar)
Refraktär KLL (ofatumumab)	1:a infusionen (300 mg)	Cykel 1	61,4			
	2000 mg: 8 veckovisa infusioner följt av 4 månatliga infusioner	12:e dosen	827	166000	12,1	11,5
Tidigare obehandlade patienter (ofatumumab + klorambucil)	1:a infusionen (300 mg)	Cykel 1	51,8	2620		
	1000 mg månatliga infusioner	Cykel 4	285	65100	15,4	18,5
Recidiverande KLL (ofatumumab + FC)	1:a infusionen (300 mg)	Cykel 1	61,4	3560		
	1000 mg på dag 8 i cykel 1 följt av månatliga infusioner om 1000 mg	Cykel 4	313	89100	11,2	19,9

(¹) Cykel för vilken de farmakokinetiska parametrarna presenteras i denna tabell.
C_{max}: maximal ofatumumab koncentration vid slutet av infusionen, AUC: ofatumumab exponering under en doseringsperiod, CL: ofatumumab clearance efter flera doser, T_½: terminal halveringstid
Talen är avrundade till tre signifikanta siffror

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ålder visade sig inte vara någon signifikant faktor för farmakokinetiken för ofatumumab i en farmakokinetisk analys över studiepopulationerna av patienter inom åldersintervallet 21 till 87 år.

Pediatrisk population

Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska uppgifter för pediatrika patienter.

Kön

Kön hade en måttlig effekt (12%) på central distributionsvolym för ofatumumab i en populationsanalys av flera studier varvid högre värden för C_{max} och AUC iaktogs hos kvinnliga patienter (48% av patienterna i denna analys var män och 52% var kvinnor). Dessa effekter anses inte kliniskt relevanta och ingen dosjustering rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance som beräknades vid baslinjen visade sig inte vara någon signifikant faktor på farmakokinetiken för ofatumumab i en analys av flera studier med patienter med beräknat värde för kreatininclearance i intervallet från 26 till 287 ml/min. Ingen dosjustering rekommenderas för lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >30 ml/min). Det finns begränsade farmakokinetiska data för patienter med allvarligt försämrad njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion. IgG1-molekyler som t.ex. ofatumumab kataboliserar genom proteolytiska enzymer som inte är begränsade till levervävnad. Det är därför osannolikt att förändringar av leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av ofatumumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska säkerhetsuppgifter tyder inte på några särskilda risker för människan.

Intravenös och subkutan administrering till apor resulterade i den förväntade utarmningen av antalet perifera B-celler och B-celler i lymfvävnad utan några tillhörande toxikologiska fynd. Som förväntat iakttoogs ett nedsatt IgG-humoral immunsvär på Keyhole Limpet-hemocyanin, men det fanns inga effekter på överkänslighetsreaktion av fördröjd typ. Hos några få djur förekom ökad förstörelse av röda blodkroppar förmodligen som ett resultat av att aporna hade antiläkemedelsantikroppar som belade de röda blodkropparna. En motsvarande ökning av retikulocytantal som sågs hos dessa apor tydde på ett regenerativt svar i benmärgen.

Intravenös administrering av ofatumumab till dräktiga cynomolgusapor med 100 mg/kg en gång i veckan från gestationsdag 20 till 50 gav inte upphov till toxicitet eller teratogenitet hos modern eller fostret. Vid slutet av organogenesen (dag 48 av dräktigheten) motsvarade ofatumumab exponeringen (AUC_{inf}) 0,46 till 3,6 gånger den humana exponeringen efter den åttonde infusionen av maximal rekommenderad human dos (MRHD) på 2000 mg. Vid gestationsdag 100 iakttoogs utarmning av B-celler i förhållande till den farmakologiska aktiviteten för ofatumumab i navelsträngsblod och fostrets mjältvävnader. Mjältvikter minskade med cirka 15% i lågdosgruppen och cirka 30% i högdosgruppen jämfört med kontrollvärden. Pre- och postnatala utvecklingsstudier har inte utförts. Postnatal återhämtning har därför inte påvisats.

Eftersom ofatumumab är en monoklonal antikropp har genotoxicitets- och karcinogenitetsstudier inte utförts med ofatumumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin
Natriumacetat (E262)
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E433)
Dinatriumedetat (E386)
Saltsyra (E507) (för pH-justerings)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska

3 år.

Spädd infusionslösning

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata har visats i 48 timmar vid förvaring i rumstemperatur (under 25°C).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart så ligger ansvaret för hållbarhetstiden och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte rekonstitution/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Genomskinlig injektionsflaska, av typ I-glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumkapsyl, innehållande 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Arzerra finns i förpackningar om 3 injektionsflaskor.

Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Genomskinlig injektionsflaska, av typ I-glas med latexfri propp av bromobutylgummi och aluminiumkapsyl, innehållande 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Arzerra finns i förpackningar om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädning

Arzerra koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller inte konserveringsmedel. Spädning ska därför ske under aseptiska förhållanden. Den utspädda infusionsvätskan ska användas inom 24 timmar efter beredning. Eventuellt återstående oanvänd lösning ska kasseras efter denna tid.

Före spädning av Arzerra

Kontrollera Arzerra-koncentratet med avseende på partiklar och missfärgning före spädning. Ofatumumab ska vara en färglös till svagt gul lösning. Arzerra-koncentratet får inte användas om det finns missfärgning.

Skaka inte ofatumumabflaskan vid denna inspektion.

Så här späds infusionsvätska, lösning

Arzerra-koncentratet ska spädas i 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion före administrering med aseptisk teknik.

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

300 mg dos - Använd 3 injektionsflaskor (15 ml totalt, 5 ml per injektionsflaska):

- Dra upp och kassera 15 ml från en 1000 ml-påse 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion;
- Dra upp 5 ml ofatumumab från var och en av 3 injektionsflaskor och injicera i 1000 ml-påsen;
- Skaka inte; blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt.

Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

1000 mg dos - Använd 1 injektionsflaska (50 ml totalt, 50 ml per injektionsflaska):

- Dra upp och kassera 50 ml från en 1000 ml-påse 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion;
- Dra upp 50 ml ofatumumab från injektionsflaskan och injicera i 1000 ml-påsen;
- Skaka inte; blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt.

2000 mg dos - Använd 2 injektionsflaskor (100 ml totalt, 50 ml per injektionsflaska):

- Dra upp och kassera 100 ml från en 1000 ml-påse 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion;
- Dra upp 50 ml ofatumumab från var och en av de 2 injektionsflaskorna och injicera i 1000 ml-påsen;

Skaka inte; blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt

Så här administreras den utspädda lösningen

Arzerra får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolus. Administrera med hjälp av en intravenös infusionspump.

Infusionen måste vara slutförd inom 24 timmar efter beredning. Kassera eventuell oanvänd lösning efter denna tid.

Arzerra får inte blandas med eller administreras som en infusion tillsammans med andra läkemedelsprodukter eller intravenösa lösningar. Spola slangen före och efter administrering av ofatumumab med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion för att undvika detta.

Tidigare obehandlad KLL och recidiverande KLL

Den första infusionen ska administreras under 4,5 timmar (se avsnitt 4.2) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema.

Om den första infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan kan efterföljande infusioner på 1000 mg administreras under 4 timmar (se avsnitt 4.2) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2 för ytterligare information).

Infusionsschema

Tid efter start av infusion (minuter)	Infusion 1	Efterföljande infusioner*
	Infusionshastighet (ml/timme)	Infusionshastighet (ml/timme)
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
*Om den tidigare infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2 i produktresumén).		

Refraktär KLL

Den första och andra infusionen ska administreras under 6,5 timmar (se avsnitt 4.2) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema:

Om den andra infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan ska återstående infusioner (3-12) administreras under 4 timmar (se avsnitt 4.2) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2 för ytterligare information).

Infusionsschema

Tid efter start av infusion (minuter)	Infusion 1 och 2	Infusion 3* till 12
	Infusionshastighet (ml/timme)	Infusionshastighet (ml/timme)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Om den andra infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2).		

Om biverkningar iakttas ska infusionshastigheterna minskas (se avsnitt 4.2).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

EU/1/10/625/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 april 2010

Datum för förnyat godkännande: 17 februari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimiering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ofatumumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 20 mg ofatumumab.
Varje injektionsflaska à 5 ml innehåller 100 mg ofatumumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: arginin, natriumacetat (E262), natriumklorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyra (E507) (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

100 mg/5 ml

3 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/625/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Arzerra 100 mg sterilt koncentrat
ofatumumab
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ofatumumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 20 mg ofatumumab.
Varje injektionsflaska å 50 ml innehåller 1000 mg ofatumumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: arginin, natriumacetat (E262), natriumklorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyra (E507) (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1000 mg/50 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/625/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Arzerra 1000 mg sterilt koncentrat
ofatumumab
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1000 mg/50 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Arzerra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Arzerra 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ofatumumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Arzerra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Arzerra
3. Hur Arzerra ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Arzerra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Arzerra är och vad det används för

Arzerra innehåller ofatumumab, som hör till en läkemedelsgrupp som kallas monoklonala antikroppar.

Arzerra används för att behandla kronisk lymfatisk leukemi (KLL). KLL är en cancersjukdom i blodet hos en typ av vita blodkroppar som kallas för lymfocyter. Lymfocyterna bildas för snabbt och lever för länge vilket gör att det finns för många av dem i blodomloppet. Sjukdomen kan även påverka andra organ i kroppen. Antikroppen i Arzerra känner igen ett ämne på lymfocyternas yta och gör att lymfocyterna dör.

2. Vad du behöver veta innan du får Arzerra

Du får inte ges Arzerra:

- om du är allergisk mot ofatumumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Kontrollera med läkaren om du tror att detta kan gälla dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Arzerra:

- om du har haft **hjärtproblem**
- om du har en **lungsjukdom**

Kontrollera med läkaren om du tror att något av detta kan gälla dig. Du kan behöva extra kontroller när du behandlas med Arzerra.

Din läkare kommer eventuellt att kontrollera mängden elektrolyter i ditt blod, som t.ex. magnesium och kalium före och under behandlingen med Arzerra. Din läkare kommer eventuellt att behandla dig om någon obalans av elektrolyter upptäcks.

Vaccinering och Arzerra

Om du tar några vaccinationer ska du tala om för läkaren eller den person som ger dig vaccinet att du behandlas med Arzerra. Ditt svar på vaccinet kan försvagas och du får kanske inte fullgott skydd.

Hepatit B

Du ska testas för hepatit B (en leversjukdom) innan du påbörjar behandling med Arzerra. Om du har haft hepatit B, kan Arzerra orsaka att den blir aktiv igen. Din doktor kan behandla dig med lämpligt antivirussläkemedel för att hindra detta.

Om du har eller har haft hepatit B, tala med din läkare innan du får Arzerra.

Infusionsreaktioner

Läkemedel av denna typ (*monoklonala antikroppar*) kan orsaka infusionsreaktioner när de injiceras i kroppen. Du kommer att få läkemedel som t.ex. antihistaminer, steroider eller smärtlindrande medel som bidrar till att minska en eventuell reaktion. Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

Om du tror att du haft en sådan reaktion tidigare, tala om det för läkaren innan du får Arzerra.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), ett allvarligt och livshotande tillstånd som påverkar hjärnan, har rapporterats med läkemedel som Arzerra. **Kontakta omedelbart läkare** om du har minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synförlust. Om du hade dessa symtom innan behandling med Arzerra, **kontakta omedelbart din läkare** om det uppstår några förändringar i dessa symtom.

Tarmobstruktion

Kontakta omedelbart läkare om du upplever förstoppning, svullnad buk eller buksmärta. Detta kan vara symtom på en blockering i tarmen, särskilt under de tidiga stadierna av din behandling.

Barn och ungdomar

Det är okänt om Arzerra fungerar på barn och ungdomar. Arzerra är därför inte rekommenderat för användning till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Arzerra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta inkluderar även naturläkemedel och andra receptfria läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Arzerra rekommenderas vanligtvis inte för användning under graviditet.

- Tala om för läkaren om du är gravid eller ammar, tror att du är gravid eller planerar att skaffa barn. Läkaren överväger fördelarna för dig jämfört med risken för ditt barn med att ta Arzerra när du är gravid.
- Använd en tillförlitlig preventivmetod så att du undviker att bli gravid när du behandlas med Arzerra och under minst 12 månader efter din sista dos av Arzerra. Fråga läkaren om råd om du planerar att bli gravid efter denna period.
- Om du blir gravid under behandlingen med Arzerra, tala om det för läkaren.

Det är inte känt om innehållsämnen i Arzerra går över i bröstmjölk. Amning rekommenderas inte under behandling med Arzerra och i 12 månader efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte sannolikt att Arzerra påverkar din körförmåga eller förmåga att använda maskiner.

Arzerra innehåller natrium

Arzerra innehåller 34,8 mg natrium i varje dos om 300 mg, 116 mg natrium i varje dos om 1000 mg och 232 mg natrium i varje dos om 2000 mg. Du behöver ta hänsyn till det om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Arzerra ges

Om du har frågor om användningen av Arzerra, fråga läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen.

Vanlig dos

Den vanliga dosen Arzerra för den första infusionen är 300 mg. Denna dos ökas, vanligtvis till 1000 mg eller 2000 mg, för återstående infusioner.

Hur det ges

Arzerra ges i en ven (*intravenöst*) som en infusion (ett dropp) under flera timmar.

Om du inte tidigare har behandlats mot KLL kommer du att få som mest 13 infusioner. Du kommer att få en första infusion följt av en andra infusion 7 dagar senare. Återstående infusioner kommer sedan att ges en gång i månaden upp till 11 månader.

Om du har behandlats för KLL tidigare men sjukdomen har kommit tillbaka kommer du att få som mest 7 infusioner. Du kommer att få en första infusion följt av en andra infusion 7 dagar senare. Återstående infusioner ges sedan en gång i månaden i upp till 6 månader.

Om du tidigare har behandlats för KLL får du vanligtvis en kur om 12 infusioner. Du ges en infusion en gång i veckan i åtta veckor. Detta följs av ett uppehåll på fyra till fem veckor. Återstående infusioner ges sedan en gång i månaden i fyra månader.

Läkemedel som ges före varje infusion

Före varje infusion av Arzerra får du **premedicinering** - läkemedel som bidrar till att minska eventuella infusionsreaktioner. Det kan vara bland annat antihistaminer, steroider och smärtlindrande medel. Du kontrolleras noga och om du får några reaktioner behandlas de.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Infusionsrelaterade reaktioner

Läkemedel av denna typ (*monoklonala antikroppar*) kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som ibland är allvarliga och kan orsaka dödsfall. De förekommer oftast under den första behandlingen.

Mycket vanliga symtom på en infusionsrelaterad reaktion (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- illamående
- feber
- hudutslag
- andfåddhet, hosta
- diarré
- brist på energi

Vanliga symtom på en infusionsrelaterad reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allergiska reaktioner, ibland allvarliga där symtomen inkluderar upphöjda kliande utslag (nässelfeber), svullnad av ansiktet eller munnen (angioödem) som gör det svårt att andas (*anafylaktiska reaktioner*)
- svårighet att andas, andfåddhet, trånghet i bröstet, hosta
- lågt blodtryck (kan orsaka yrsel när du reser dig upp)
- blodvallning
- kraftig svettning
- skakningar eller frossa
- snabb puls
- huvudvärk
- ryggsmärta
- högt blodtryck
- smärta eller irritation i halsen
- täppt näsa.

Sällsynta symtom på en infusionsrelaterad reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock, där symtomen inkluderar andfåddhet eller andningssvårigheter, väsande andning eller hosta, svimningskänsla, yrsel, förändringar i medvetandegrad, lågt blodtryck, med eller utan lindrig generaliserad klåda, hudrodnad, svullnad i ansikte och/eller hals, blåfärgade läppar, tunga eller hud
- vätska i lungorna (*lungödem*) som orsakar andfåddhet
- långsam hjärtrytm
- blå missfärgning av läpparna och extremiteter (möjliga symtom på syrebrist i kroppens vävnader)

Tala omedelbart om för läkaren eller en sköterska om du får något av dessa symtom.

Andra möjliga biverkningar

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- frekventa infektioner, feber, frossa, ont i halsen eller munnen på grund av infektioner
- feber, hosta, andningssvårigheter, väsande andning, möjliga symtom på infektioner i lungorna eller luftvägarna, inklusive lunginflammation
- infektioner i öron, näsa eller hals.

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- låga nivåer vita blodkroppar (neutropeni)
- låga nivåer röda blodkroppar (blodbrist).

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- feber alternativt mycket låg kroppstemperatur, bröstsmärta, andfåddhet eller snabb andning, skälvnningar, frossa, förvirring, yrsel, minskad urinering och snabb puls (möjliga symtom på infektion i blodet)
- svårighet att urinera och smärta vid urinering, täta trängningar, urinvägsinfektioner
- bältros, munsår (möjliga symtom på herpesvirusinfektion som kan vara allvarlig).

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- låga nivåer av blodplättar i blodet (celler som hjälper blodet att leveras).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare:

- blockering av tarmen som kan kännas som magsmärtor
 - Om du får ihållande magsmärtor, **uppsök läkare så snart som möjligt.**
- gul hud och ögon, illamående, aptitlöshet, mörk urin (möjliga symtom på infektion eller reaktivering av hepatit B-virus)
- minnesförlust, tankesvårigheter, svårigheter med att gå eller synförlust (möjliga symtom på progressiv multifokal leukoencefalopati)
- ökning av kalium, fosfat och urinsyra i blodet som kan orsaka njurproblem (tumörlys-syndrom). Symtom på detta tillstånd är bland annat:
 - produktion av mindre urin än normalt
 - muskelryckningar.Om du märker dessa symtom, **kontakta läkare så snart som möjligt.**

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- problem med blodets leveringsförmåga
- benmärgen kan inte producera tillräckligt med röda eller vita blodkroppar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Arzerra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Förvara den utspädda infusionslösningen mellan 2°C och 8°C och använd inom 24 timmar. Eventuell oanvänd infusionslösning ska kasseras 24 timmar efter beredning.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ofatumumab. En ml koncentrat innehåller 20 mg ofatumumab.
- Övriga innehållsämnen är arginin, natriumacetat (E262), natriumklorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyra (E507) (för pH-justering), vatten för injektion (se "Arzerra innehåller natrium" under avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Arzerra är ett färglöst till svagt gult koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Arzerra 100 mg finns tillgänglig i förpackningar som innehåller 3 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska är försluten med en gummiprop och aluminiumkapsyl och innehåller 5 ml koncentrat (100 mg ofatumumab).

Arzerra 1000 mg finns tillgänglig i förpackningar som innehåller 1 injektionsflaska. Varje injektionsflaska är försluten med en gummipropp och aluminiumkapsyl och innehåller 50 ml koncentrat (1000 mg ofatumumab).

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare

Glaxo Operations UK Limited (Trading as 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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

1) Före spädning av Arzerra

Kontrollera Arzerra-koncentratet med avseende på partiklar och missfärgning före spädning. Ofatumumab ska vara en färglös till svagt gul lösning. Arzerra-koncentratet **får inte användas** om det finns missfärgning.

Skaka inte ofatumumabflaskan vid denna inspektion.

2) Så här späds infusionsvätska, lösning

Arzerra-koncentratet ska spädas i 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion före administrering med hjälp av aseptisk teknik.

300 mg dos - Använd tre 100 mg/5 ml injektionsflaskor (15 ml totalt, 5 ml per injektionsflaska):

- Dra upp och kassera 15 ml från en 1000 ml-påse 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion;
- Dra upp 5 ml ofatumumab från var och en av de tre 100 mg injektionsflaskorna och injicera i 1000 ml-påsen;
- Skaka inte; blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt.

1000 mg dos – Använd en 1000 mg/50 ml injektionsflaska (50 ml totalt, 50 ml per injektionsflaska):

- Dra upp och kassera 50 ml från en 1000 ml-påse 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion;
- Dra upp 50 ml ofatumumab från 1000 mg- injektionsflaskan och injicera i 1000 ml-påsen;
- Skaka inte; blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt.

2000 mg dos - Använd två 1000 mg/50 ml injektionsflaskor (100 ml totalt, 50 ml per injektionsflaska):

- Dra upp och kassera 100 ml från en 1000 ml-påse 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion;
- Dra upp 50 ml ofatumumab från var och en av de två 1000 mg injektionsflaskorna och injicera i 1000 ml-påsen;
- Skaka inte; blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt.

3) Så här administreras den utspädda lösningen

Arzerra får inte administreras som en intravenös stödos eller bolus. Administrera med hjälp av en intravenös infusionspump.

Infusionen måste vara slutförd inom 24 timmar efter beredning. Kassera eventuell oanvänd lösning efter denna tid.

Arzerra får inte blandas med eller administreras som en infusion tillsammans med andra läkemedelsprodukter eller intravenösa lösningar. Spola slangen före och efter administrering av ofatumumab med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion för att undvika detta.

Tidigare obehandlad KLL och recidiverande KLL:

Den första infusionen ska administreras under 4,5 timmar (se avsnitt 4,2 i produktresumén) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema:

Om den första infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan ska återstående infusioner om 1000 mg administreras under 4 timmar (se avsnitt 4.2 i produktresumén) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2 i produktresumén för ytterligare information).

Infusionsschema

Tid efter start av infusion (minuter)	Infusion 1	Efterföljande infusioner*
	Infusionshastighet (ml/timme)	Infusionshastighet (ml/timme)
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
*Om den tidigare infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2 i produktresumén).		

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Refraktär KLL:

Den första och andra infusionen ska administreras under 6,5 timmar (se avsnitt 4.2 i produktresumén) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema:

Om den andra infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan ska återstående infusioner (3-12) administreras under 4 timmar (se avsnitt 4.2 i produktresumén) via en perifer kateter eller kvarkateter enligt nedanstående schema. Om någon infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2 i produktresumén för ytterligare information).

Infusionsschema

Tid efter start av infusion (minuter)	Infusion 1 och 2	Infusion 3* till 12
	Infusionshastighet (ml/timme)	Infusionshastighet (ml/timme)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Om den andra infusionen slutfördes utan någon allvarlig biverkan. Om en infusionsrelaterad biverkning observeras ska infusionen avbrytas och återstartas när patientens tillstånd är stabilt (se avsnitt 4.2).		

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.