

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder 20 mg ofatumumab.

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 100 mg ofatumumab i 5 ml.

Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1000 mg ofatumumab i 50 ml.

Ofatumumab er et humant monoklonalt antistoff produsert i en rekombinant murin cellelinje (NS0).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 34,8 mg natrium per 300 mg dose, 116 mg natrium per 1000 mg dose og 232 mg natrium per 2000 mg dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Arzerra er i kombinasjon med klorambucil eller bendamustin indisert for behandling av voksne pasienter med KLL som ikke har fått tidligere behandling og som ikke er egnet for fludarabin-basert behandling.

Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

Tilbakefall av KLL

Arzerra er indisert i kombinasjon med fludarabin og cyklofosamid for behandling av voksne pasienter med tilbakefall av KLL.

Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

Refraktær KLL

Arzerra er indisert for behandling av KLL hos voksne pasienter som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab.

Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Arzerra skal administreres under tilsyn av lege med erfaring fra bruk av kreftlegemidler og på en avdeling med fullt resuscitasjonsutstyr tilgjengelig.

Monitorering

Pasienter skal monitoreres nøye for påbegynnende infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert cytokin frigjøringsyndrom, under administreringen av ofatumumab, spesielt ved første infusjon.

Premedisinering

Pasienter skal motta følgende legemidler som premedisinering 30 minutter til 2 timer før hver Arzerra infusjon etter følgende doseringsplaner:

Premedisineringsplan for Arzerra

Infusjonsnummer	Tidligere ubehandlet KLL eller tilbakefall av KLL		Refraktær KLL			
	1 og 2	3 til n*	1 og 2	3 til 8	9	10 til 12
Intravenøs kortikosteroid (prednisolon eller ekvivalent)	50 mg	0 til 50 mg**	100 mg	0 til 100 mg**	100 mg	50 til 100 mg***
Oral paracetamol (acetaminofen)	1000 mg					
Oral eller intravenøs antihistamin	difenhydramin 50 mg eller cetirizin 10 mg (eller ekvivalent)					
*Opp til 13 infusjoner ved tidligere ubehandlet KLL; opp til 7 infusjoner ved tilbakefall av KLL **Kortikosteroid kan enten bli redusert eller utelatt ved etterfølgende infusjoner etter vurdering fra legen, dersom en alvorlig infusjonsrelatert bivirkning ikke fant sted ved tidligere infusjon(er). ***Kortikosteroid kan reduseres ved etterfølgende infusjoner etter vurdering fra legen, dersom en alvorlig infusjonsrelatert bivirkning ikke fant sted ved tidligere infusjon(er).						

Dosering

Tidligere ubehandlet KLL

For tidligere ubehandlet KLL er den anbefalte doseringen og doseringsplanen:

- Syklus 1: 300 mg på dag 1, etterfulgt av 1000 mg én uke senere på dag 8
- Etterfølgende sykluser (frem til den beste responsen eller maksimalt 12 sykluser): 1000 mg på dag 1 hver 28. dag.

Hver syklus varer 28 dager og telles fra dag 1 av syklusen.

Beste respons er en klinisk respons som ikke ble forbedret med ytterligere 3 behandlingssykluser.

Tilbakefall av KLL

For tilbakefall av KLL er den anbefalte doseringen og doseringsplanen:

- Syklus 1: 300 mg på dag 1, etterfulgt av 1000 mg én uke senere på dag 8 (første syklus)
- Etterfølgende sykluser (opptil maksimalt 6 sykluser totalt): 1000 mg på dag 1 hver 28. dag.

Hver syklus varer 28 dager og telles fra dag 1 av syklusen.

Tidligere ubehandlet KLL og tilbakefall av KLL

Første infusjon

Starthastigheten for den første infusjonen med Arzerra bør være 12 ml/time. Hastigheten skal økes hvert 30 minutt til maksimalt 400 ml/time i løpet av infusjonen (se pkt. 6.6). Dersom en infusjonsrelatert bivirkning skulle forekomme under infusjonen, se avsnittet “Dosejustering og gjenoppstart av behandling etter infusjonsrelaterte bivirkninger” nedenfor.

Påfølgende infusjoner

Dersom foregående infusjon(er) har blitt gjennomført uten alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger, kan påfølgende infusjoner starte med en hastighet på 25 ml/time og bør økes hvert 30 minutt til maksimalt 400 ml/time (se pkt. 6.6). Dersom en infusjonsrelatert bivirkning skulle forekomme under infusjonen, se avsnittet “Dosejustering og gjenoppstart av behandling etter infusjonsrelaterte bivirkninger” nedenfor.

Dosejustering og gjenoppstart av behandling etter infusjonsrelaterte bivirkninger

Ved milde eller moderate bivirkninger bør infusjonen avbrytes og startes opp igjen med halv infusjonshastighet i forhold til hastighet ved avbrudd, når pasientens tilstand er stabil. Dersom infusjonshastigheten ikke ble økt fra starthastigheten på 12 ml/time før avbrudd på grunn av en bivirkning, bør infusjonen startes opp igjen ved 12 ml/time, som er standard infusjonshastighet. Infusjonshastigheten kan fortsette å økes i henhold til standard prosedyrer, legens vurdering og til pasientens toleranse (må ikke økes med mer enn det dobbelte hvert 30. minutt).

Ved en alvorlig bivirkning bør infusjonen avbrytes og startes opp igjen ved 12 ml/time, når pasientens tilstand er stabil. Infusjonshastigheten kan fortsette å økes i henhold til standard prosedyrer, legens vurdering og til pasientens toleranse (må ikke økes oftere enn hvert 30. minutt).

Arzerra seponeres permanent hos pasienter som får en anafylaktisk reaksjon på legemidlet.

Refraktær KLL:

Den anbefalte doseringen og doseringsplaner 12 doser administrert som følger:

- 300 mg på dag 1 etterfulgt 1 uke senere av
- 2000 mg ukentlig i 7 doser (infusjoner 2 til 8) etterfulgt 4-5 uker senere av
- 2000 mg hver 28. dag i 4 doser (infusjoner 9 til 12)

Første og andre infusjon

Starthastigheten for den første og andre infusjonen av Arzerra skal være 12 ml/time. Under infusjonen skal hastigheten økes hvert 30. minutt til maksimalt 200 ml/time (se pkt. 6.6). Dersom en infusjonsrelatert bivirkning skulle forekomme under infusjonen, se avsnittet “Dosejustering og gjenoppstart av behandling etter infusjonsrelaterte bivirkninger” nedenfor.

Påfølgende infusjoner

Dersom foregående infusjon(er) har blitt fullført uten alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger, kan de påfølgende infusjonene innledes med en hastighet på 25 ml/time og økes hvert 30. minutt opp til maksimalt 400 ml/time (se pkt. 6.6). Dersom en infusjonsrelatert bivirkning skulle forekomme under infusjonen, se avsnittet “Dosejustering og gjenoppstart av behandling etter infusjonsrelaterte bivirkninger” nedenfor.

Dosejustering og gjenoppstart av behandling etter infusjonsrelaterte bivirkninger

Ved milde eller moderate bivirkninger bør infusjonen avbrytes og startes opp igjen med halv infusjonshastighet i forhold til hastighet ved avbrudd, når pasientens tilstand er stabil. Dersom infusjonshastigheten ikke ble økt fra starthastigheten på 12 ml/time før avbrudd på grunn av en bivirkning, bør infusjonen startes opp igjen ved 12 ml/time som er standard infusjonshastighet. Infusjonshastigheten kan fortsette å økes i henhold til standard prosedyrer, legens vurdering og til pasientens toleranse (må ikke økes med mer enn det dobbelte hvert 30. minutt).

Ved en alvorlig bivirkning bør infusjonen avbrytes og startes opp igjen ved 12 ml/time, når pasientens tilstand er stabil. Infusjonshastigheten kan fortsette å økes i henhold til standard prosedyrer, etter legens skjønn og pasientens toleranse (må ikke økes oftere enn hvert 30. minutt).

Arzerra seponeres permanent hos pasienter som får en anafylaktisk reaksjon på legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Arzerra hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Arzerra er derfor ikke anbefalt til bruk hos denne pasientgruppen.

Eldre

Det ble ikke sett vesentlige forskjeller i sikkerhet og effekt relatert til alder (se pkt. 5.1). Basert på data vedrørende sikkerhet og effekt hos eldre, er det ikke nødvendig med dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med Arzerra hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke anbefalt noen dosejustering for lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med Arzerra hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er allikevel usannsynlig at pasienter med nedsatt leverfunksjon skulle behøve dosejustering (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Arzerra skal brukes til intravenøs infusjon og må fortynnes før administrering. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ofatumumab eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Intravenøs ofatumumab er assosiert med infusjonsrelaterte reaksjoner. Disse reaksjonene kan føre til midlertidig avbrudd eller seponering av behandling. Premedisinering reduserer infusjonsrelaterte reaksjoner, men de kan fortsatt oppstå, hovedsakelig under den første infusjonen. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan inkludere, men er ikke begrenset til, anafylaktiske hendelser, bronkospasme, kardiologiske hendelser (som myokardiskemi/hjerteinfarkt, bradykardi), frysninger/stivhet, hoste, cytokin frigjøringsyndrom, diaré, dyspné, tretthet (fatigue), rødme, hypertensjon, hypotensjon, kvalme, smerte, pulmonært ødem, pruritus, feber, utslett og urtikaria. I sjeldne tilfeller kan disse reaksjonene føre til død. Selv ved bruk av premedisinering er det rapportert alvorlige reaksjoner, inkludert cytokin frigjøringsyndrom ved bruk av ofatumumab. I tilfelle av en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon må infusjon med Arzerra avbrytes umiddelbart og symptomatisk behandling må startes (se pkt 4.2).

Dersom en anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Arzerra umiddelbart og permanent seponeres og egnet medisinsk behandling bør initieres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår hovedsakelig under den første infusjonen og har en tendens til å avta ved påfølgende infusjoner. Pasienter som tidligere har hatt redusert lungefunksjon kan ha større risiko for pulmonale komplikasjoner fra alvorlige reaksjoner og disse må overvåkes nøye under infusjon av Arzerra.

Tumorlysesyndrom

Ved bruk av Arzerra hos KLL pasienter kan det oppstå tumorlysesyndrom (TLS). Risikofaktorer for TLS inkluderer høy tumor byrde, høye konsentrasjoner av sirkulerende celler ($\geq 25\ 000/\text{mm}^3$), hypovolemi, nedsatt nyrefunksjon, økt nivå av urinsyre før behandling og økt nivå av laktat dehydrogenase. Behandling av TLS inkluderer korreksjon av elektrolyttavvik, monitorering av nyrefunksjon, vedlikehold av væskebalansen og støttebehandling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som førte til dødsfall har blitt rapportert hos KLL pasienter som får cytotoksisk farmakoterapi, inkludert ofatumumab. PML diagnosen bør vurderes hos Arzerra-pasienter som rapporterer nye, eller endringer av pre-eksisterende, nevrologiske tegn og symptomer. Dersom det mistenkes en PML diagnose, skal Arzerra seponeres og det bør vurderes å henvise pasienten til en nevrolog.

Immuniseringer

Sikkerheten og evne til å generere primær eller gjentatt respons til immunisering med attenuerte eller inaktiverede levende vaksiner under behandling med ofatumumab er ikke studert. Vaksineresponsen kan være svekket når B-celle nivået er redusert. På grunn av risiko for infeksjoner bør administrering av levende attenuerte vaksiner unngås under og etter behandling med ofatumumab, inntil B-cellenivået er normalisert. Risiko og nytte av vaksinerings av pasienter som får behandling med Arzerra bør vurderes.

Hepatitt B

Hepatitt B virus (HBV) infeksjon og reaktivering, som i noen tilfeller har resultert i fulminant hepatitt, leversvikt og død, har forekommet hos pasienter som behandles med legemidler klassifisert som cytolytiske antistoffer rettet mot CD20, inkludert Arzerra. Slike tilfeller har blitt rapportert hos pasienter som er positive for hepatitt B-virus overflate antigen (HBsAg), og også hos pasienter som er positive for hepatitt B-virus core antistoff (anti-HBc), men HBsAg-negative. Reaktivering har også forekommet hos pasienter som tilsynelatende har blitt friske etter hepatitt B infeksjon (f.eks. HBsAg-negative, anti-HBc-positive og hepatitt B-virus overflate antistoff [anti-HBs]-positive).

HBV-reaktivering er definert som en brå økning i HBV replikasjon, vist som en rask økning av HBV DNA-nivå i serum, eller ved påvisning av HBsAg hos en person som tidligere har vært HBsAg-negativ og anti-HBc-positiv. Reaktivering av HBV replikasjon blir ofte etterfulgt av hepatitt, dvs. økning i transaminasenivåer og, i alvorlige tilfeller, økte bilirubinnivåer, leversvikt og død. Alle pasienter bør screenes for HBV-infeksjon ved å måle HBsAg og anti-HBc før oppstart av Arzerra-behandling. Hos pasienter hvor det påvises at de tidligere har hatt en hepatitt B-infeksjon (HBsAg-negative, anti-HBc-positive), må en lege med erfaring i å behandle hepatitt B konsulteres vedrørende overvåkning og oppstart av HBV-antiviral behandling. Behandling med Arzerra bør ikke igangsettes hos pasienter som har fått påvist en pågående Hepatitt B-infeksjon (HBsAg-positiv) før infeksjonen har blitt tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som har fått påvist at de tidligere har hatt HBV-infeksjon må overvåkes for kliniske tegn og laboratoriefunn som tyder på hepatitt eller HBV-reakivering under behandling med Arzerra, og i 6-12 måneder etter den siste infusjonen. HBV-reakivering har blitt rapportert i opp til 12 måneder etter fullført behandling. Seponering av HBV-antiviral behandling bør diskuteres med en lege som har erfaring i behandling av hepatitt B.

Hos pasienter hvor reaktivering av HBV utvikles under behandling med Arzerra, må Arzerra og eventuell samtidig brukt kjemoterapi avbrytes umiddelbart og passende behandling må igangsettes. Utilstrekkelige data foreligger vedrørende sikkerhet av å gjenoppta bruk av Arzerra hos pasienter som har utviklet HBV-reakivering. Gjenopptakelse av Arzerra hos pasienter som har blitt friske etter HBV-reakivering, bør diskuteres med en lege som har erfaring innen behandling av hepatitt B.

Kardiovaskulært

Pasienter med hjertelidelser i anamnesen må overvåkes nøye. Arzerra må seponeres hos pasienter som opplever alvorlige eller livstruende arytmier.

Effekten av gjentatte doser med Arzerra på QTc-intervallet ble evaluert i en samleanalyse av tre "open-label" studier hos pasienter med KLL (n=85). Økninger på mer enn 5 msek ble observert i median/gjennomsnittlige QT/QTc-intervaller i samleanalysen. Ingen store endringer i gjennomsnittlig QTc-intervall (dvs. > 20 msek) ble oppdaget. Ingen av pasientene hadde QTc på > 500 msek. Det ble ikke detektert noen konsentrasjonsavhengig økning i QTc. Det anbefales at elektrolytter som kalium og magnesium måles hos pasienter før og under administrering av ofatumumab. Unormale elektrolyttnivåer skal korrigeres. Effekten av ofatumumab hos pasienter med forlengede QT-intervaller (f.eks. ervervet eller kongenital) er ukjent.

Tarmobstruksjon

Tarmobstruksjon har blitt rapportert hos pasienter som får anti-CD20 monoklonale antistoffer, inkludert ofatumumab. Pasienter som presenterer med abdominale smerter, spesielt tidlig i behandlingsforløpet med ofatumumab, skal evalueres og passende behandling startes.

Laboratoriemonitorering

Cytopeni, inkludert forlenget og sent utviklet nøytrofopeni, har blitt rapportert i studier med ofatumumab. Det må jevnlig tas blodtelling (CBC), inkludert antall nøytrofile celler og målinger av blodplatekonsentrasjoner under behandling med Arzerra, og hyppigere hos pasienter som utvikler cytopenier.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 34,8 mg natrium per 300 mg dose, 116 mg natrium per 1000 mg dose og 232 mg natrium per 2000 mg dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes begrensede legemiddel-legemiddel interaksjonsstudier med ofatumumab og det er ingen kjente kliniske signifikante interaksjoner med andre legemidler. Ingen kliniske relevante farmakokinetiske interaksjoner ble observert mellom ofatumumab og fludarabin, cyklofosamid, bendamustin, klorambucil eller den aktive metabolitten, fenyleddiksyre sennep.

Effekt av attenuerte eller inaktiverede levende vaksiner kan være svekket ved bruk av ofatumumab. Disse skal derfor unngås ved samtidig bruk av ofatumumab. Dersom samtidig administrering vurderes som uunngåelig, skal det vurderes risiko og nytte av å vaksinere pasienten under samtidig behandling med ofatumumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Ettersom ofatumumab kan forårsake B-celledepleksjon hos fosteret, må effektiv prevensjon (metoder som resulterer i mindre enn 1 % graviditetsrisiko) brukes under behandling med Arzerra og i minst 12 måneder etter den siste dosen med Arzerra. Etter denne perioden, bør graviditetsplanlegging med hensyn til underliggende sykdom vurderes av behandlende lege.

Graviditet

Ofatumumab kan forårsake B-celledepleksjon hos fosteret basert på funn i dyrestudier og på legemidlets virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

Det finnes ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier hos gravide som sier noe om legemiddelassosiert risiko. Ingen teratogenisitet eller maternell toksisitet ble observert i en dyrereproduksjonsstudie med ofatumumab administrert til gravide aper (se pkt. 5.3). Ofatumumab skal ikke administreres til gravide med mindre den mulige nytten for kvinnen oppveier den mulige skaden hos fosteret.

Administrering av levende vaksiner til nyfødte og spedbarn eksponert for ofatumumab *in utero* bør unngås frem til B-cellenivået er normalisert (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amming

Det er ikke kjent om Arzerra utskilles i morsmelk hos mennesker, det er allikevel kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk hos mennesker. Sikker bruk av ofatumumab under amming er ikke fastslått. Utskillelsen av ofatumumab i melk har ikke blitt studert i dyr. Publiserte data antyder at inntak av morsmelk hos nyfødte og spedbarn ikke fører til vesentlig absorpsjon av disse maternale antistoffene til systemisk sirkulasjon. En risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. Amming bør opphøre under behandling med Arzerra og i 12 måneder etter behandling.

Fertilitet

Det finnes ingen data på hvilken effekt ofatumumab har på fertilitet hos mennesker. Effekt på fertilitet hos hanner og hunner er ikke undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser på Arzerra vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er ikke mulig å forutsi effekter på slike aktiviteter ut fra farmakologien til ofatumumab. Den kliniske statusen til pasienten og bivirkningsprofilen til ofatumumab bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å utføre oppgaver som krever bedømmelse, motoriske eller kognitive evner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for ofatumumab er basert på data fra 1168 pasienter i kliniske studier av KLL (se pkt. 5.1). Dette inkluderer 643 pasienter behandlet med ofatumumab som monoterapi (hos pasienter med tilbakefall eller refraktær KLL) og 525 pasienter behandlet med ofatumumab i kombinasjon med kjemoterapi (klorambucil eller bendamustin eller fludarabin og cyklofosamid).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med ofatumumab som monoterapi og med ofatumumab i kombinasjon med kjemoterapi, er listet opp etter MedDRA organklassesystem og etter frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

<u>MedDRA organklassesystem</u>	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nedre luftveisinfeksjoner (inkludert pneumoni), øvre luftveisinfeksjoner	Sepsis (inkludert nøytropen sepsis og septisk sjokk), herpes virus infeksjon, urinveisinfeksjon	Hepatitt B-infeksjon og reaktivering, progressiv multifokal leukoencefalopati	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni, anemi	Febril nøytropeni, trombocytopeni, leukopeni	Agranulocytose, koagulopati, rød blodcelleaplasti, lymfopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet*	Anafylaktiske reaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk)*	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Tumorlysesyndrom	
Hjertesykdommer		Takykardi*	Bradykardi*	
Karsykdommer		Hypotensjon*, hypertensjon*		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné*, hoste*	Bronkospasme*, ubehag i brystet*, orofaryngeal smerte*, tett nese*	Pulmonært ødem*, hypoksi*	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*, diaré*		Tynntarmsobstruksjon	
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett*	Urtikaria*, pruritus*, rødme*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter*		

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber*, tretthet (fatigue)*	Cytokin frigjøringsyndrom*, frysninger (inkludert stivhet)*, hyperhidrose*		
Skade, forgiftninger og prosedyre komplikasjoner		Infusjonsrelaterte reaksjoner*		
*Disse hendelsene kan sannsynligvis tilskrives ofatumumab i sammenheng med en infusjonsrelatert reaksjon, og forekommer gjerne etter oppstart av infusjon og innen 24 timer etter at infusjonen er gjennomført (se pkt. 4.4).				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Av 1168 pasienter som ble behandlet med ofatumumab i kliniske studier av KLL var de hyppigste observerte bivirkningene infusjonsrelaterte reaksjoner som oppstod hos 711 pasienter (61 %) når som helst i løpet av behandlingen. Flertallet av infusjonsrelaterte reaksjoner var av grad 1 eller grad 2 i alvorlighet. Sju prosent (7 %) av pasientene fikk \geq grad 3 infusjonsreaksjoner når som helst i løpet av behandlingen. To prosent (2 %) av de infusjonsrelaterte reaksjonene førte til seponering av behandlingen. Det forekom ingen fatale infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

Av totalt 1168 pasienter som fikk ofatumumab i kliniske studier for KLL, fikk 682 pasienter (58 %) en infeksjon. Dette inkluderte bakterie-, virus- og soppinfeksjoner. 268 (23 %) av de 1168 pasientene opplevde \geq grad 3 infeksjoner. 65 (6 %) av de 1168 pasientene fikk en fatal infeksjon.

Nøytropeni

Av de 1168 pasientene som fikk ofatumumab i kliniske studier, opplevde 420 pasienter (36 %) en bivirkning assosiert med redusert antall nøytrofile celler; 129 (11 %) opplevde en alvorlig bivirkning assosiert med redusert antall nøytrofile celler.

I den pivotale studien for ubehandlet KLL (OMB110911; ofatumumab pluss klorambucil 217 pasienter, klorambucil alene 227 pasienter), var forlenget nøytropeni (definert som grad 3 eller 4 nøytropeni som ikke har løst seg mellom dag 24 og dag 42 etter siste dose av behandling i studien) rapportert hos 41 pasienter (9 %) (23 pasienter [11 %] behandlet med ofatumumab og klorambucil, 18 pasienter [8 %] behandlet med klorambucil alene). Ni pasienter (4 %) som ble behandlet med ofatumumab og klorambucil og 3 pasienter som ble behandlet med klorambucil alene opplevde sent utviklet nøytropeni (definert som grad 3 eller 4 nøytropeni som oppstod minst 42 dager etter siste behandling). I den pivotale studien med KLL-pasienter med tilbakefall (OMB110913; ofatumumab pluss fludarabin og cyklofosfamid 181 pasienter; fludarabin og cyklofosfamid 178 pasienter) ble forlenget nøytropeni rapportert hos 38 (11 %) pasienter (18 pasienter [10 %] behandlet med ofatumumab i kombinasjon med fludarabin og cyklofosfamid mot 20 pasienter [11 %] i fludarabin og cyklofosfamid-gruppen). 13 (7 %) pasienter behandlet med ofatumumab i kombinasjon med fludarabin og cyklofosfamid og 5 (3 %) pasienter behandlet med fludarabin og cyklofosfamid opplevde sen utvikling av nøytropeni.

Kardiovaskulært

Effekten av gjentatte doser med Arzerra på QTc-intervallet ble evaluert i en samleanalyse av tre "open-label" studier hos pasienter med KLL (n=85). Økninger på mer enn 5 msek ble observert i median/gjennomsnittlige QT/QTc-intervaller i samleanalysen. Ingen store endringer i gjennomsnittlig QTc intervall (dvs. > 20 msek) ble oppdaget. Ingen av pasientene hadde QTc på > 500 msek. Det ble ikke detektert noen konsentrasjonavhengig økning i QTc.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC kode: L01X C10

Virkningsmekanisme

Ofatumumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG1) som binder seg spesifikt til en egen epitop som omslutter både de små og store ekstracellulære sløyfene av CD20 molekylet. CD20 molekylet er et transmembrant fosfoprotein uttrykt på B lymfocytene fra pre-B til moden B lymfocytt stadiet og på B-cellettumorer. B-cellettumorene inkluderer KLL (generelt assosiert med lavere nivå av CD20 uttrykk), og non-Hodgkin's lymfom (hvor > 90 % av tumorene har høye nivåer av CD20 uttrykk). CD20 molekylet frigis ikke fra celleoverflaten og blir ikke internalisert som følge av binding til antistoff.

Binding av ofatumumab til den membranproksimale epitopen av CD20 molekylet induserer rekruttering og aktivering av komplementsystemet ved celleoverflaten, som fører til komplementavhengig cytotoxicitet og resulterer i lyses av tumorcellen. Ofatumumab har blitt vist å indusere betydelig lyses av celler med høyt uttrykk av forsvarsmolekyler fra komplementsystemet. Ofatumumab er også vist å indusere cellysning hos celler som har både høyt og lavt uttrykk av CD20 og hos rituksimabresistente celler. I tillegg tillater binding av ofatumumab rekruttering av naturlige dreperceller som induserer celledød gjennom antistoffavhengig cellediert cytotoxicitet.

Farmakodynamiske effekter

Perifer B-cellekonsentrasjon ble redusert etter første infusjon med ofatumumab hos pasienter med hematologiske maligniteter. Hos alle pasienter med KLL induserer ofatumumab raskt og tydelig B-celledepleksjon, uavhengig av om den gis alene eller i kombinasjon.

Når ofatumumab ble administrert alene til pasienter med refraktær KLL var median reduksjon i B-cellekonsentrasjon 22 % etter første infusjon og 92 % ved den åttende ukentlige infusjonen. Perifer B-cellekonsentrasjon forble lav gjennom resten av behandlingen hos de fleste pasientene, og forble under baseline i opptil 15 måneder etter siste dose hos pasienter som responderte.

Når ofatumumab ble administrert i kombinasjon med klorambucil til pasienter med tidligere ubehandlet KLL var median reduksjon i antall B-celler etter første syklus og før den sjette månedlige syklusen henholdsvis 94 % og > 99 %. Ved 6 måneder etter siste dose var median reduksjon i antall B-celler > 99 %.

Når ofatumumab ble administrert i kombinasjon med fludarabin og cyklofosamid til pasienter med tilbakefall av KLL, var median reduksjon fra baseline 60 % etter den første infusjonen og fullstendig depleksjon (100 %) var nådd etter 4 sykluser.

Immunogenisitet

Det er et potensiale for immunogenisitet med terapeutiske proteiner som ofatumumab. Serumprøver fra flere enn 1000 pasienter på tvers av det kliniske studieprogrammet for KLL ble testet for anti-ofatumumab antistoff i løpet av og etter behandlingsperioder som varierte fra 8 uker til 2 år. Produksjon av antistoffer mot ofatumumab ble observert hos færre enn 0,5 % av pasientene med KLL etter behandling med ofatumumab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlet KLL

Studie OMB110911 (randomisert, åpen, parallellarm, multisenter) evaluerte effekten av Arzerra i kombinasjon med klorambucil sammenlignet med klorambucil alene hos 447 pasienter med tidligere ubehandlet KLL som var uegnet for fludarabin-basert behandling (f.eks. på grunn av høy alder eller samtidige komorbiditeter), med en aktiv sykdom som var indisert for behandling. Pasientene fikk enten Arzerra som månedlige intravenøse infusjoner (syklus 1: 300 mg på dag 1 og 1000 mg på dag 8; påfølgende sykluser: 1000 mg på dag 1 hver 28. dag) i kombinasjon med klorambucil (10 mg/m² oralt på dag 1-7 hver 28. dag) eller klorambucil alene (10 mg/m² oralt på dagene 1-7 hver 28. dag). Pasientene fikk behandling i minimum 3 måneder frem til beste respons eller opp til maksimalt 12 sykluser. Median alder var 69 år (variasjon: 35 til 92 år), 27 % av pasientene var ≥ 75 år, 63 % var menn og 89 % var hvite. "Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics" (CIRS-G) var på 9, og 31 % av pasientene hadde en CIRS-G > 10. Median kreatininclearance (CrCl), beregnet ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen, var på 70 ml/min og 48 % av pasientene hadde en CrCl på < 70 ml/min. Pasienter med en ECOG funksjonsstatus ("Eastern Cooperative Oncology Group") på 0 til 2 ble inkludert i studien, og 91 % hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 til 1. Cirka 60 % av pasientene fikk 3-6 sykluser med Arzerra, og 32 % fikk 7-12 sykluser. Median antall fullførte sykluser hos pasienter var 6 (total dose med Arzerra på 6300 mg).

Primærendepunktet var median progresjonsfri overlevelse (PFS), som vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (IRC) ved hjelp av "International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia" (IWCLL) oppdaterte National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines (2008). Den totale responsraten (ORR), inkludert komplett respons (CR) ble også vurdert av en IRC ved hjelp av 2008 "IWCLL guidelines".

Arzerra i kombinasjon med klorambucil viste en statistisk signifikant forbedring på (71 %) i median PFS, sammenlignet med klorambucil alene (HR: 0,57; 95 % KI: 0,45, 0,72) (se tabell 1 og figur 1). Forbedret PFS ved Arzerra som tilleggsbehandling ble observert hos alle pasienter, inkludert pasienter med biologiske særtrekk med dårlig prognostisk faktor (som 17p or 11q delesjon, ikke-mutert IGHV, β2M > 3500 mikrogram/l, og ZAP-70 ekspresjon).

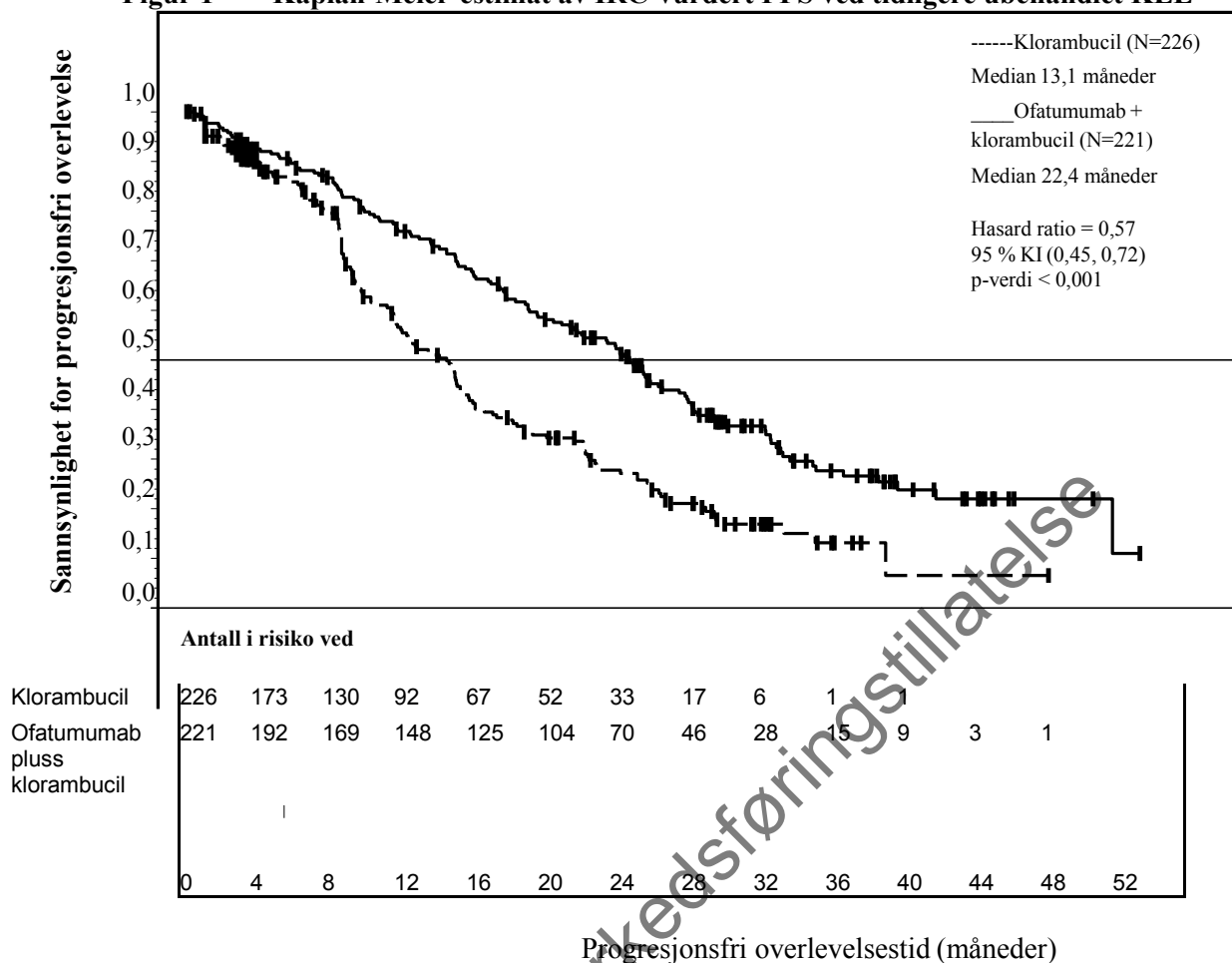
Tabell 1 Sammenheng av PFS med Arzerra i kombinasjon med klorambucil, sammenlignet med klorambucil ved tidligere ubehandlet KLL

Primær- og undergruppe-analyser av PFS, vurdert av IRC, måneder	Klorambucil	Arzerra og klorambucil
	(n=226)	(n=221)
Median, alle pasienter	13,1	22,4
95 % KI	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Hasard ratio	0,57 (0,45, 0,72)	
p-verdi	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 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 or 11q delesjon (n=90)	7,9	13,6
IGHV mutert (≤ 98 %) (n=177)	12,2	30,5
IGHV ikke-mutert (> 98 %) (n=227)	11,7	17,3
β2M ≤ 3500 mikrogram/l (n=109)	13,8	25,5
β2M > 3500 mikrogram/l (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 positiv (n=161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermediat (n=160)	13,6	25,3
ZAP-70 negativ (n=100)	13,8	25,6
IGHV mutert & ZAP-70 negativ (n=60)	10,5	NR
IGHV mutert & ZAP-70 positiv (n=35)	7,9	27,2
IGHV ikke-mutert & ZAP-70 negativ (n=27)	16,7	16,2
IGHV ikke-mutert & ZAP-70 positiv (n=122)	11,2	16,2

Forkortelser: β2M = Beta-2-mikroglobulin, KI = Konfidensintervall; CIRS = "Cumulative Illness Rating Scale", KLL = Kronisk lymfatisk leukemi, CrCl = Kreatininclearance, ECOG = "Eastern Cooperative Oncology Group", IgV_H = Immunoglobulin tung kjede, variabel region, IRC = Uavhengig vurderingskomité ("Independent Review Committee"), n = antall, NR = Ikke oppnådd, PFS = Progresjonfri overlevelse, ZAP-70 = Zeta-Chain-associated protein kinase 70.

Begrensede data er tilgjengelig i den heterogene ikke-hvite populasjonen og hos pasienter med ECOG funksjonsstatus på 2.

Figur 1 Kaplan-Meier-estimat av IRC-vurdert PFS ved tidligere ubehandlet KLL



Tabell 2 Sammendrag av sekundære utfall av Arzerra i kombinasjon med klorambucil, sammenlignet med klorambucil ved tidligere ubehandlet KLL

IRC-vurdert sekundært utfall	Klorambucil (n=226)	Arzerra og klorambucil (n=221)
ORR (%)	69	82
95 % KI	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
p-verdi	p < 0,001	
CR (%)	1	12
CR med MRD negativitet (%)	0	37
Median varighet av respons, alle pasienter, måneder	13,2	22,1
95 % KI	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
p-verdi	p < 0,001	
Forkortelser: KI = konfidensintervall; KLL = Kronisk lymfatisk leukemi, CR = Komplette respons, IRC = Uavhengig vurderingskomité ("Independent Review Committee"), MRD = "Minimal Residue Disease", n = antall, ORR = total responsrate		

Studie OMB115991 evaluerte effekten av Arzerra i kombinasjon med bendamustin hos 44 pasienter med tidligere ubehandlet KLL, som var uegnet for fludarabin-basert behandling. Pasientene fikk Arzerra som månedlige intravenøse infusjoner (syklus 1: 300 mg på dag 1 og 1000 mg på dag 8; påfølgende sykluser: 1000 mg på dag 1 hver 28 dag) i kombinasjon med intravenøs bendamustin 90 mg/m² på dag 1 og 2 hver 28. dag. Pasientene fikk behandling i maksimalt 6 sykluser. Median antall fullførte sykluser hos pasienter var 6 (total dose Arzerra på 6300 mg).

ORR vurdert av utprøver etter "2008 IWCLL guidelines" var primærendepunktet.

Resultatet av denne studien viste at Arzerra i kombinasjon med bendamustin er en effektiv behandling med ORR på 95 % (95 % KI: 85, 99) og CR på 43 %. Mer enn halvparten av pasientene (56 %) med CR var MRD negative etter fullført behandling i studien.

Ingen data som sammenligner Arzerra i kombinasjon med bendamustin eller med klorambucil versus et behandlingsregime basert på rituksimab med klorambucil er tilgjengelig. Fordelen av en slik kombinasjon sammenlignet med et behandlingsregime basert på rituksimab er derfor ukjent.

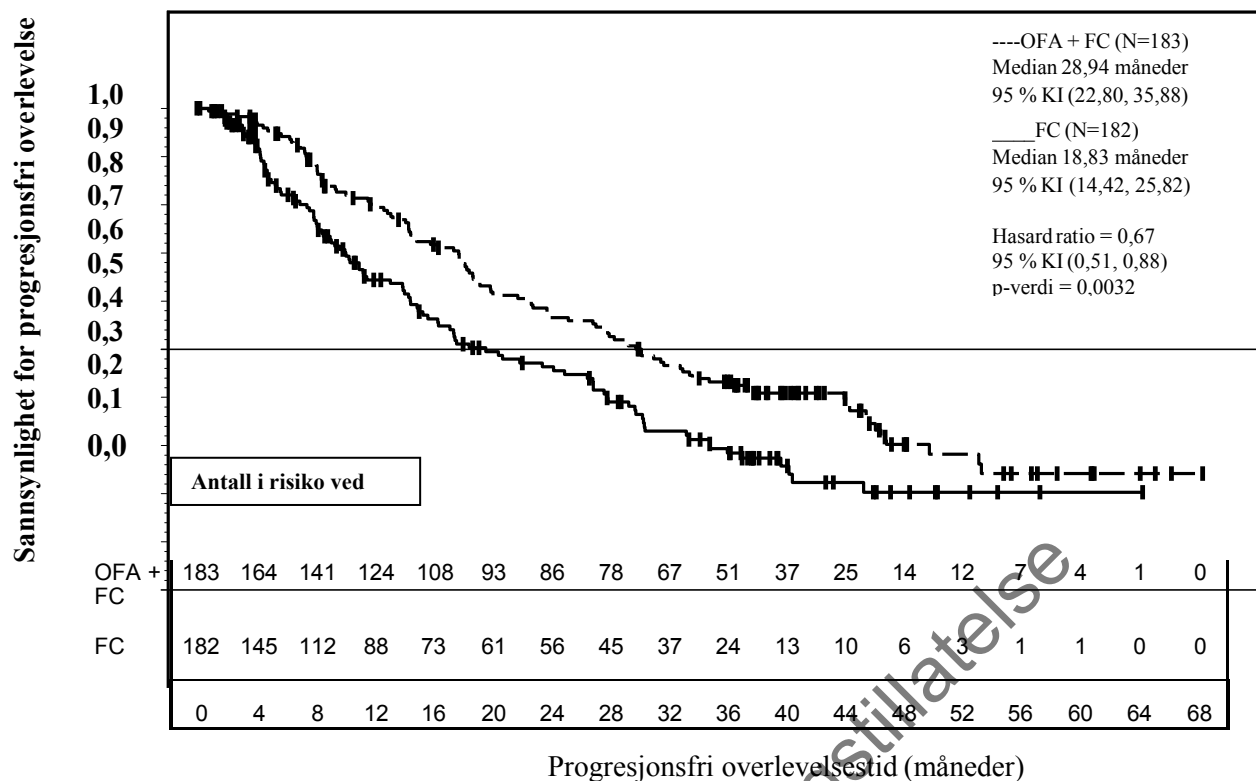
Tilbakefall av KLL

Studien OMB110913 (åpen, randomisert, parallellgruppe multisenterstudie) vurderte effekten av ofatumumab i kombinasjon med fludarabin og cyklofosfamid sammenlignet med fludarabin og cyklofosfamid hos 365 pasienter med tilbakefall av KLL (definert som en pasient som har fått minst én tidligere KLL-behandling og som tidligere har oppnådd komplett eller delvis remisjon/respons, men som etter en periode på seks eller flere måneder viste tegn til sykdomsprogresjon). Sykdomskarakteristika og prognostiske markører ved baseline var de samme for de ulike behandlingsgruppene og representative for pasienter med tilbakefall av KLL. Median pasientalder var 61 år (fra 32 til 90 år, 7 % var 75 år eller eldre), 60 % var menn og 16 %, 55 % og 28 % av pasientene var i henholdsvis Binets stadium A, B og C. De fleste pasientene (81 %) hadde fått 1–2 tidligere behandlingsregimer (omtrent 50 % av disse hadde fått 1 tidligere behandling) og 21 % av pasientene hadde tidligere blitt behandlet med rituksimab. Median CIRS-score var 7 (fra: 4 til 17), 36 % av pasientene hadde CrCl < 70 ml/min, 93 % av pasientene hadde ECOG 0 eller 1. Begrensede data er tilgjengelig i den heterogene ikke-hvite populasjonen og hos pasienter med ECOG funksjonsstatus på 2.

Pasientene fikk ofatumumab som intravenøse infusjoner (syklus 1: 300 mg på dag 1 og 1000 mg på dag 8; påfølgende sykluser: 1000 mg på dag 1 hver 28. dag). Omtrent 90 % av pasientene fikk 3 – 6 sykluser med ofatumumab og 66 % fullførte 6 sykluser.

Det primære endepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av en blindet uavhengig vurderingskomité (IRC) ved hjelp av de oppdaterte retningslinjene fra NCI-WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group) (2008), ble forlenget i ofatumumab pluss fludarabin-cyklofosfamid-gruppen (OFA+FC) sammenlignet med fludarabin-cyklofosfamid-gruppen (FC) (28,9 måneder versus 18,8 måneder; HR: 0,67; 95 % KI: 0,51–0,88, p=0,0032), noe som medførte en forbedring på 10 måneder i median PFS (se figur 2). PFS basert på en lokal (utprøver) vurdering samsvarte med det primære endepunktet og førte til en ~11-måneders forbedring av median PFS (OFA+FC 27,2 måneder versus 16,8 måneder for FC; HR=0,66 (95 % KI: 0,51, 0,85, p=0,0009).

Figur 2 Kaplan-Meier-estimat av PFS ved tilbakefall av KLL



Den totale responsraten (ORR) ble også vurdert av en IRC ved hjelp av 2008 NCI-WG-retningslinjene. ORR var høyere for OFA+FC versus FC (84 % mot 68 %, $p=0,0003$). Median tid til neste behandling var lenger for OFA+FC-gruppen versus FC (48,1 måneder mot 40,1 måneder; HR: 0,73; 95 % KI: 0,51–1,05). Median tid til progresjon var lenger for OFA+FC-gruppen versus FC (42,1 måneder mot 26,8 måneder; HR: 0,63; 95 % KI: 0,45–0,87).

Med en median oppfølging på omtrent 34 måneder, ble det rapportert 67 dødsfall (37 %) i OFA+FC-gruppen og 69 dødsfall (38 %) i FC-gruppen. Resultater knyttet til total overlevelse viste en HR=0,78 (56,4 måneder mot 45,8 måneder for OFA+FC-gruppen versus FC-gruppen; 95 % KI: 0,56–1,09; $p=0,1410$).

Refraktær KLL

Arzerra ble administrert som monoterapi til 223 pasienter med refraktær KLL (studie Hx-CD20-406). Median pasientalder var 64 år (fra 41 til 87 år), og majoriteten var menn (73 %) og hvite (96 %). Pasientene hadde fått median 5 behandlinger tidligere, inkludert rituksimab (57 %). Av disse 223 pasientene var 95 refraktære til fludarabin og alemtuzumab (definert som mangel på minst partiell respons med fludarabin eller alemtuzumab behandling, eller at sykdommen progredierer innen 6 måneder etter siste dose fludarabin eller alemtuzumab). Baseline cytogenetiske (FISH) data var tilgjengelige for 209 pasienter. 36 pasienter hadde normal karyotype og kromosomavvik ble oppdaget hos 174 pasienter; 47 pasienter med 17p delesjon, 73 pasienter med 11q delesjon, 23 pasienter med trisomi 12q og 31 pasienter med 13q delesjon som den eneste feilen.

ORR var 49 % hos pasienter som var refraktære til fludarabin og alemtuzumab (se tabell 3 for sammendrag av effektdata fra studien). Pasienter som hadde fått behandling med rituksimab tidligere, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler, responderte på behandling med Arzerra ved en tilsvarende rate som de som ikke hadde fått behandling med rituksimab.

Tabell 3 Sammendrag av respons på Arzerra hos pasienter med refraktær KLL

(Primært) endepunkt ¹	Pasienter som var refraktære til fludarabin og alemtuzumab n=95
Samlet responsrate Respondere, n (%) 95,3 % KI (%)	47 (49) 39, 60
Responsrate hos pasienter med tidligere rituksimab behandling Respondere, n (%) 95 % KI (%)	25/56 (45) 31, 59
Responsrate hos pasienter med kromosomavvik 17p delesjon Respondere, n (%) 95 % KI (%)	10/27 (37) 19, 58
11q delesjon Respondere, n (%) 95 % KI (%)	15/32 (47) 29, 65
Median totaloverlevelse Måneder 95 % KI	13,9 9,9, 18,6
Progresjonsfri overlevelse Måneder 95 % KI	4,6 3,9, 6,3
Median varighet av respons Måneder 95 % KI	5,5 3,7, 7,2
Median tid til neste KLL behandling Måneder 95 % KI	8,5 7,2, 9,9
¹ Den samlede responsraten ble vurdert av en uavhengig responskomité ved å bruke retningslinjer fra "1996 (NCI) guidelines for KLL".	

Forbedringer ble også vist i deler av NCIWG responskriteriene. Disse inkluderer forbedringer assosiert med konstitusjonelle symptomer, lymfadenopati, organomegali eller cytopenier (se tabell 4).

Tabell 4 Sammenheng av klinisk forbedring med en minimumsvarighet på 2 måneder hos refraktære pasienter med abnormaliteter ved baseline.

Effektendepunkt eller hematologisk parameter ^a	Pasienter med forbedring/pasienter med abnormalitet ved baseline (%)
	Pasienter som var refraktære til fludarabin og alemtuzumab
Lymfocyttkonsentrasjon	
≥ 50 % reduksjon	49/71 (69)
Normalisering ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Komplett forbedring av konstitusjonelle symptomer ^b	21/47 (45)
Lymfeknutesvulst ^c	
≥ 50 % forbedring	51/88 (58)
Komplett forbedring	17/88 (19)
Splenomegali	
≥ 50 % forbedring	27/47 (57)
Komplett forbedring	23/47 (49)
Hepatomegali	
≥ 50 % forbedring	14/24 (58)
Komplett forbedring	11/24 (46)
Hemoglobin < 11 g/dl ved baseline til > 11 g/dl etter baseline	12/49 (24)
Blodplatekonsentrasjon < $100 \times 10^9/l$ ved baseline til > 50 % økning eller > $100 \times 10^9/l$ etter baseline	19/50 (38)
Nøytrofile < $1 \times 10^9/l$ ved baseline til $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Ekskluderer pasientbesøk fra dato for første blodoverføring, behandling med erytropoietin, eller behandling med vekstfaktorer. For pasienter hvor det manglet data ved baseline, ble data fra siste screening/ikke planlagte data brukt som baseline.	
^b Komplett forbedring av konstitusjonelle symptomer (feber, nattlig svette, tretthet (fatigue), vektapp) definert som tilstedeværelse av noen av symptomene ved baseline, fulgt av ingen symptomer.	
^c Lymfadenopati målt som sum av produktene med største diameter (SPD) vurdert ved klinisk undersøkelse.	

Arzerra ble også gitt til en gruppe pasienter (n=112) med massiv lymfeknutesvulst (definert som minst en lymfeknute > 5 cm) som også var refraktære til fludarabin. ORR i denne gruppen var 43 % (95,3 % KI: 33, 53). Median progresjonsfri overlevelse var 5,5 måneder (95 % KI: 4,6; 6,4) og median totaloverlevelse var 17,4 måneder (95 % KI: 15,0; 24,0). Responsraten hos pasienter som var tidligere behandlet med rituksimab var 38 % (95 % KI: 23, 61). Disse pasientene opplevde tilsvarende kliniske forbedringer (med tanke på effektendepunkter og de hematologiske parametrene beskrevet over) som pasientene som var refraktære til både fludarabin og alemtuzumab.

I tillegg ble en gruppe pasienter (n=16) som var intolerant/ikke egnet for behandling med fludarabin og/eller intolerant overfor alemtuzumab behandlet med Arzerra. Den samlede responsraten i denne gruppen var 63 % (95,3 % KI: 35, 85).

En åpen, to armet, randomisert studie (OMB114242) ble utført hos pasienter med massiv KLL som var refraktære til fludarabin og der minst to tidligere behandlinger hadde vært mislykkede (n=122). Studien sammenlignet Arzerra som monoterapi (n=79) med legens valg av behandling (n=43). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i det primære endepunktet PFS, vurdert av en uavhengig

forskningskomite (IRC) (5,4 vs. 3,6 måneder, HR=0,79, p=0,27). PFS i monoterapi-armen med Arzerra var sammenlignbar med resultatene sett med Arzerra som monoterapi i Hx-CD20-406 studien.

En dosefinnende studie (Hx-CD20-402) ble utført på 33 pasienter med tilbakevendende eller refraktær KLL. Pasient median alder var 61 år (fra 27 til 82 år), og majoriteten var menn (58 %) og alle var hvite. Behandling med Arzerra (når gitt som 4 infusjoner én gang i uken) førte til 50 % objektiv responsrate i gruppen med høyest dosering (1. dose: 500 mg, 2. - 4. dose: 2000 mg), og inkluderte 12 partielle remisjoner og en partiell remisjon i lymfeknute. For den høyeste dosegruppen var median tid til progresjon 15,6 uker (95 % KI: 15, 22,6) i komplett analyse populasjonen, og 23 uker (KI: 20, 31,4) hos de som responderte. Varigheten av respons var 16 uker (KI: 13, 19) og tid til neste KLL behandling var 52,4 uker (KI: 36,9 – ikke estimerbar).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Arzerra i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk lymfatisk leukemi (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Totalt sett var farmakokinetikken til ofatumumab lik for alle indikasjonene, uansett om det ble gitt alene eller i kombinasjon med fludarabin og cyklofosamid eller klorambucil. Ofatumumab hadde ikke-lineær farmakokinetikk fordi dets clearance reduseres over tid.

Absorpsjon

Arzerra administreres som en intravenøs infusjon, og absorpsjon er derfor ikke relevant.

Distribusjon

Ofatumumab har et lite distribusjonsvolum med gjennomsnittlig Vss verdier fra 1,7 to 8,1 l på tvers av studiene, dosenivå og infusjonsnummer.

Biotransformasjon

Ofatumumab er et protein som forventes å degraderes til små peptider og individuelle aminosyrer av proteolytiske enzymer. Klassiske biotransformasjonsstudier er ikke utført.

Eliminasjon

Ofatumumab elimineres på to måter: en target-uavhengig måte som andre IgG molekyler og en target-avhengig måte hvor molekylet bindes til B-celler. Det var en hurtig og vedvarende reduksjon i CD20⁺ B-celler etter den første infusjonen med ofatumumab, og etterlater et redusert antall CD20⁺ celler tilgjengelig for antistoff til å binde seg ved påfølgende infusjoner. Som et resultat var ofatumumab clearance verdiene lavere og t_{1/2} verdiene signifikant høyere etter senere infusjoner enn etter første infusjon. Under de gjentatte ukentlige infusjonene økte ofatumumab AUC og C_{max} verdiene mer enn den forventede akkumuleringen basert på de første infusjonsdata.

De viktigste farmakokinetiske parametrene for ofatumumab alene eller i kombinasjon er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 Ofatumumab farmakokinetiske parametere (geometrisk gjennomsnitt)

Populasjon (behandling)	Doserings regime	Syklus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.time/ml)	CL (ml/time)	t _{1/2} (dager)
Refraktær KLL (ofatumumab)	1. infusjon (300 mg)	Syklus 1	61,4			
	2000 mg: 8 ukentlige infusjoner etterfulgt av 4 månedlige infusjoner	12. dose	827	166000	12,1	11,5
Tidligere ubehandlede pasienter (ofatumumab + klorambucil)	1. infusjon (300 mg)	Syklus 1	51,8	2620		
	1000 mg månedlige infusjoner	Syklus 4	285	65100	15,4	18,5
Relapserende KLL (ofatumumab + FC)	1. infusjon (300 mg)	Syklus 1	61,4	3560		
	1000 mg på 8. dag i syklus 1 etterfulgt av 1000 mg månedlige infusjoner	Syklus 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ De farmakokinetiske parametrene i tabellen er presentert for denne syklusen.

C_{max}: maksimumskonsentrasjon for ofatumumab på slutten av infusjon, AUC: eksponering for ofatumumab over en doseringsperiode, CL: ofatumumab clearance etter flere doser, t_{1/2}: terminal halveringstid

Tallene er rundet av til tre signifikante siffer

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Alder var ikke funnet å være en signifikant faktor som påvirket farmakokinetikken til ofatumumab. Dette er basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser fra begge studiene hvor pasientenes alder varierte fra 21 til 87 år.

Pediatrik populasjon

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige hos barn og ungdom.

Kjønn

Kjønn hadde en moderat effekt (12 %) på ofatumumabs sentrale volumdistribusjon i en analyse på tvers av studiepopulasjonene, med høyere C_{max} og AUC verdier observert hos kvinnelige pasienter (48 % av pasientene i denne analysen var menn og 52 % kvinner). Disse effektene er vurdert å ikke være klinisk relevante, og ingen dosejustering er anbefalt.

Nedsatt nyrefunksjon

Beregnet kreatininclearance ved baseline ble ikke funnet å være en signifikant faktor på farmakokinetikken til ofatumumab basert på en analyse på tvers av studier. Pasientene hadde kreatininclearance verdier fra 26 til 287 ml/min. Det er ikke anbefalt noen dosejustering for lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min). Det er begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier var gjennomført for å undersøke effekten ved nedsatt leverfunksjon. IgG molekyler som ofatumumab blir metabolisert av proteolytiske enzymer som finnes i hele kroppen og er ikke begrenset til leveren. Det er derfor usannsynlig at nedsatt leverfunksjon skulle ha noen effekt på elimineringen av ofatumumab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avdekker ingen spesielle farer for mennesker.

Intravenøs og subkutan administrering til aper resulterte i den forventede reduksjonen av B-cellekonsentrasjon perifert og i lymfatisk vev uten forbindelse til toksikologiske funn. Som forventet ble det sett en reduksjon i IgG humoral immunrespons på "keyhole limpet haemocyanin", men det var ingen effekter på forsinket type hypersensitivitetsreaksjoner. Hos noen få dyr ble det observert økt destruksjon av røde blodceller, antakelig som et resultat av anti-ofatumumab antistoff som dekket de røde blodcellene hos aper. En korresponderende økning i retikulocyttkonsentrasjonen sett hos disse apene var indikativ for en regenerativ respons i benmargen.

Intravenøs administrering av ofatumumab 100 mg/kg en gang ukentlig til drektige cynomolgus aper fra dag 20 til 50 i drektighetsforløpet førte ikke til maternal eller føtal toksisitet eller teratogenitet. På slutten av organogenesen (dag 48 av gestasjonen), korresponderte eksponeringen av ofatumumab (AUC_{inf}) til 0,46 til 3,6 ganger human eksponering etter den åttende infusjonen av maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 2000 mg. På dag 100 i drektighetsforløpet ble det observert reduksjon i B-celler forbundet med den farmakologiske aktiviteten til ofatumumab i blod fra navlestrengen og fosterets vev fra milten. Miltvekten ble redusert med omtrent 15 % i lavdosegruppen og med omtrent 30 % i høydosegruppen, sammenlignet med kontrollverdiene. Pre- og postnatale utviklingsstudier er ikke utført. Postnatal "recovery" er derfor ikke klarlagt.

Siden ofatumumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført studier på gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Arginin
Natriumacetat (E262)
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E433)
Dinatriumedetat (E386)
Saltsyre (E507) (til justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass

3 år.

Fortynnet infusjonsoppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist etter 48 timer under normale forhold (lavere enn 25 °C)

Av mikrobiologiske hensyn må legemidlet brukes umiddelbart etter anbrudd. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2-8 °C med mindre rekonstitusjon/fortynning er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klart Type I hetteglass med bromobutyl gummipropp og en aluminiumshette, som inneholder 5 ml konsentrat til infusjonsvæske.

Arzerra er tilgjengelig i pakninger med 3 hetteglass.

Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klart Type I hetteglass med bromobutyl gummipropp og en aluminiumshette, som inneholder 50 ml konsentrat til infusjonsvæske.

Arzerra er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsning

Arzerra konsentrat til infusjonsvæske inneholder ikke konserveringsmiddel og skal derfor fortynnes under aseptiske forhold. Den fortynnete infusjonsoppløsningen må brukes innen 24 timer etter tilberedning. Ubrukt oppløsning etter denne tiden skal destrueres.

Før fortynning av Arzerra

Sjekk Arzerra konsentrat for partikler og misfarging før fortynning. Ofatumumab skal være en fargeløs til svakt gul oppløsning. Ikke bruk Arzerra konsentrat dersom det er misfarget.

Hetteglasset må ikke rystes for denne inspeksjonen.

Hvordan fortynne infusjonsvæsken

Arzerra konsentrat må fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske før administrering ved bruk av aseptisk teknikk.

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

300 mg dose: Bruk 3 hetteglass (15 ml totalt, 5 ml pr hetteglass):

- Trekk ut og kast 15 ml fra en infusjonspose som inneholder 1000 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 5 ml ofatumumab fra hver av de 3 hetteglassene og injiser inn i 1000 ml posen.
- Ikke rist; men bland oppløsningen ved å vende posen forsiktig.

Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1000 mg dose: Bruk 1 hetteglass (50 ml totalt, 50 ml pr hetteglass):

- Trekk ut og kast 50 ml fra en infusjonspose som inneholder 1000 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 50 ml ofatumumab fra hetteglasset og injiser inn i 1000 ml posen.
- Ikke rist; men bland oppløsningen ved å vende posen forsiktig.

2000 mg dose: Bruk 2 hetteglass (100 ml totalt, 50 ml pr hetteglass):

- Trekk ut og kast 100 ml fra en infusjonspose som inneholder 1000 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 50 ml ofatumumab fra hver av de 2 hetteglassene og injiser inn i 1000 ml posen.
- Ikke rist; men bland oppløsningen ved å vende posen forsiktig.

Hvordan administrere den fortynnete oppløsningen

Arzerra må ikke administreres som en intravenøs bolusinjeksjon. Administrer ved å bruke en infusjonspumpe.

Infusjonen må fullføres innen 24 timer etter tilberedning. Destruer eventuell ubrukt oppløsning etter dette.

Arzerra må ikke blandes med, eller administreres som en infusjon sammen med andre legemidler eller intravenøse oppløsninger. Skyll slangen før og etter ofatumumab-administrering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for å unngå dette.

Tidligere ubehandlet KLL og tilbakefall av KLL:

Den første infusjonen administreres over 4,5 time (se pkt. 4.2), gjennom et perifert eller permanent kateter, i henhold til skjemaet under:

Dersom den første infusjonen ble fullført uten en alvorlig bivirkning, skal resterende infusjoner på 1000 mg administreres over 4 timer (se pkt. 4.2), gjennom et perifert eller permanent kateter, i henhold til skjemaet under. Dersom det forekommer infusjonsrelaterte bivirkninger, skal infusjonen stanses og deretter startes opp igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 for ytterligere informasjon).

Infusjonsplan

Tid etter infusjonsstart (minutter)	Infusjon 1	Etterfølgende infusjoner*
	Infusjonshastighet (ml/time)	Infusjonshastighet (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

*Dersom den foregående infusjonen ble fullført uten alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger. Dersom infusjonsrelaterte bivirkninger observeres bør infusjonen avsluttes og startes igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).

Refraktær KLL

Første og andre infusjon skal administreres over 6,5 timer (se pkt. 4.2) gjennom et perifert eller permanent kateter i henhold til skjemaet under:

Hvis den andre infusjonen ble fullført uten alvorlige bivirkninger kan resten av infusjonene (3-12) administreres over 4 timer (se pkt. 4.2) gjennom et perifert eller permanent kateter i henhold til skjemaet under. Dersom det forekommer infusjonsrelaterte bivirkninger, skal infusjonen stanses og deretter startes opp igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 for ytterligere informasjon).

Infusjonsplan

Tid etter infusjonsstart (minutter)	Infusjon 1 og 2	Infusjon 3* til 12
	Infusjonshastighet (ml/time)	Infusjonshastighet (ml/time)
0 - 30	12	25
31 - 60	25	50
61 - 90	50	100
91 - 120	100	200
121 +	200	400

* Dersom den andre infusjonen ble fullført uten alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger. Dersom infusjonsrelaterte bivirkninger observeres bør infusjonen avsluttes og startes igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2).

Dersom bivirkninger observeres bør infusjonshastighetene reduseres (se pkt. 4.2).

Deponering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/10/625/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. april 2010

Dato for siste fornyelse: 17. februar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ofatumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 20 mg ofatumumab.
Hvert hetteglass inneholder 100 mg ofatumumab i 5 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: arginin, natriumacetat (E262), natriumklorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyre (E507), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

100 mg/5 ml

3 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/625/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSMERKING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arzerra 100 mg sterilt konsentrat
ofatumumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/5 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ofatumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 20 mg ofatumumab.
Hvert hetteglass inneholder 1000 mg ofatumumab i 50 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: arginin, natriumacetat (E262), natriumklorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyre (E507), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1000 mg/50 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/625/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
<NN:>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSMERKING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arzerra 1000 mg sterilt konsentrat
ofatumumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 mg/50 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arzerra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Arzerra 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ofatumumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Arzerra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Arzerra
3. Hvordan Arzerra blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Arzerra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Arzerra er og hva det brukes mot

Arzerra inneholder ofatumumab, som hører til en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer.

Arzerra brukes til å behandle kronisk lymfatisk leukemi (KLL). KLL er en kreftsykdom i blodet som rammer en type hvite blodceller som kalles lymfocytter. Lymfocytene dannes for hurtig og lever for lenge, slik at det er for mange av dem som sirkulerer i blodet. Sykdommen kan også påvirke andre organer i kroppen. Antistoffet i Arzerra kjenner igjen et stoff på overflaten av lymfocytter og forårsaker at lymfocytten dør.

2. Hva du må vite før du blir gitt Arzerra

Du må ikke bli gitt Arzerra:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor ofatumumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Kontakt lege hvis du tror dette kan gjelde deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt Arzerra:

- om du har hatt **hjerteproblemer**
- om du har en **lungesykdom**

Kontakt lege hvis du tror noe av dette kan gjelde deg. Du kan trenge ekstra legesjekk mens du behandles med Arzerra.

Legen din vil kanskje måle mengden av elektrolytter, som magnesium og kalium, i blodet ditt før og under behandlingen med Arzerra. Legen din vil kanskje behandle deg hvis det blir oppdaget en ubalanse i elektrolyttene.

Vaksinasjon og Arzerra

Dersom du skal ta noen vaksiner må du fortelle legen din, eller den personen som skal vaksinere deg, at du behandles med Arzerra. Effekten av vaksinen kan bli redusert og det kan være at du ikke blir fullt beskyttet.

Hepatitt B

Du bør testes for hepatitt B (en leversykdom) før du starter behandlingen med Arzerra. Hvis du har hatt hepatitt B (en leversykdom), kan Arzerra forårsake at det blir aktivt igjen. Legen din kan behandle deg med et antiviralt legemiddel for å forebygge dette.

Hvis du har eller har hatt hepatitt B, **informér legen din før du blir gitt Arzerra.**

Reaksjoner på infusjonen

Medisiner av denne typen (monoklonale antistoffer) kan forårsake infusjonsreaksjoner når de injiseres inn i kroppen. Du vil få medisiner som antihistaminer, steroider eller smertestillende for å redusere slik reaksjon. Se også avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".

Dersom du har hatt en slik reaksjon tidligere, **må du fortelle dette til legen din før du får Arzerra.**

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en alvorlig og livstruende tilstand i hjernen. Dette har blitt rapportert hos legemidler som Arzerra. **Fortell legen din umiddelbart** dersom du får hukommelsestap, problemer med å tenke, vansker med å gå eller mister synet. Dersom du hadde disse symptomene før behandling med Arzerra **må du fortelle legen din umiddelbart** om de endres.

Tarmobstruksjon

Kontakt legen din umiddelbart om du opplever forstoppelse, oppblåst mage eller magesmerter. Dette kan være symptomer på blokkering i tarmen, spesielt i starten av behandlingen din.

Barn og ungdom

Det er ikke kjent om Arzerra virker hos barn eller ungdom. Arzerra er derfor ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Arzerra

Rådfør deg med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Arzerra anbefales normalt ikke under graviditet.

- Fortell legen din om du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vurdere din nytte mot barnets risiko av at du bruker Arzerra mens du er gravid.
- Bruk sikker prevensjon for å unngå at du blir gravid mens du behandles med Arzerra og i minst 12 måneder etter din siste dose med Arzerra. Spør legen din om råd dersom du planlegger å bli gravid etter denne perioden.
- Hvis du blir gravid under behandlingen med Arzerra, må du fortelle det til legen din.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Arzerra går over i morsmelk hos mennesker. Amming er ikke anbefalt under behandling med Arzerra og i 12 måneder etter den siste dosen.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Arzerra kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Arzerra inneholder natrium

Arzerra inneholder 34,8 mg natrium i hver 300 mg dose, 116 mg natrium i hver 1000 mg dose og 232 mg natrium i hver 2000 mg dose. Dette må tas i betraktning dersom du er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan Arzerra blir gitt

Dersom du har noen spørsmål om bruken av Arzerra, spør legen eller sykepleieren som gir deg denne infusjonen.

Vanlig dose

Den vanlige dosen av Arzerra til den første infusjonen er 300 mg. Denne dosen vil økes, vanligvis til 1000 mg eller 2000 mg for de resterende infusjonene.

Hvordan Arzerra gis

Arzerra gis inn i en vene (intravenøst) som en infusjon (et drypp) over flere timer.

Dersom du ikke har fått tidligere behandling for KLL, vil du få maksimalt 13 infusjoner. Du vil få en første infusjon, etterfulgt av en ny infusjon 7 dager senere. De resterende infusjonene vil så bli gitt én gang i måneden i opptil 11 måneder.

Dersom du har fått behandling for KLL tidligere, men får tilbakefall av sykdommen, vil du få maksimalt 7 infusjoner. Du vil få en første infusjon, etterfulgt av en ny infusjon 7 dager senere. De resterende infusjonene vil så bli gitt én gang i måneden i opptil 6 måneder.

Dersom du har fått behandling for KLL tidligere, vil du vanligvis få en kur på 12 infusjoner. Du vil få en infusjon én gang i uken i åtte uker. Etter dette vil du ha et opphold på fire til fem uker uten infusjon. De resterende infusjonene vil bli gitt én gang i måneden i fire måneder.

Medisiner som gis før hver infusjon

Før hver infusjon med Arzerra vil du få medisiner som hjelper med å redusere reaksjoner på infusjonen. Disse medisinene kan være antihistaminer, steroider og smertestillende. Du vil bli fulgt tett opp, og hvis du får noen reaksjoner vil disse bli behandlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Medisiner av denne typen (monoklonale antistoff) kan gi infusjonsrelaterte reaksjoner som av og til kan være alvorlige, og forårsake død. Det er mest sannsynlig at disse oppstår under den første behandlingen.

Veldig vanlige symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- feber
- hudutslett
- andpustenhet, hoste
- diaré
- mangel på energi

Vanlige symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- allergiske reaksjoner, noen ganger alvorlige med symptomer som inkluderer hovent og kløende utslett, hevelser i ansiktet og munnen (angioødem) som kan medføre pustevansker og kollaps
- pustevansker, kort pust, tetthet i brystet, hoste
- lavt blodtrykk (kan gjøre at du blir ør når du står opp)
- rødme
- overdreven svette
- risting eller skjelving
- rask pulshodepine
- ryggsmarter
- høyt blodtrykk
- smerte eller irritasjon i halsen
- tett nese

Mindre vanlige symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- anafylaktisk reaksjon som inkluderer anafylaktisk sjokk hvor symptomene inkluderer andpustenhet eller pustevansker, pipende pust eller hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, med eller uten mild generell kløe, hudrødme, hevelse i ansiktet og/eller halsen, blå misfarging på leppene, tungen eller huden
- væske i lungene (pulmonært ødem) som forårsaker pustebesvær
- langsom hjerterytme
- blå misfarging på leppene eller armer og bein (mulige symptomer på oksygenmangel)

Fortell din lege eller sykepleier umiddelbart om du får noen av disse symptomene.

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre flere enn 1 av 10 personer:

- hyppige infeksjoner, feber, frysninger, sår hals eller munnsår som følge av infeksjoner
- feber, hoste, pustevansker, pipende pust, mulige symptomer på infeksjoner i lungene eller luftveiene inkludert lungebetennelse
- sår hals, følelse av trykk eller smerter i kinn og panne, infeksjoner i øre, nese eller hals

Svært vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- lavt nivå av hvite blodceller (*nøytropeni*)
- lavt nivå av røde blodceller (*anemi*)

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre inntil 1 av 10 personer:

- feber eller alternativt en veldig lav kroppstemperatur, brystsmarter, kortpustethet eller rask pust, skjelvninger, frysninger, forvirring, svimmelhet, redusert vannlating og rask puls (mulige symptomer på infeksjon i blod)
- problemer og smerter ved urinering, sterk følelse av trang til urinering, urinveisinfeksjon
- helvetesild, forkjølelsessår (mulige symptomer på herpes virusinfeksjon som kan være alvorlig)

Vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- lavt nivå av blodplater (celler som hjelper til med å levre blodet).

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan berøre inntil 1 av 100 personer:

- blokkeringer i tarmen, som kan føles som magesmerter
 - **Oppsøk legen din så snart som mulig** dersom du har vedvarende magesmerter.
- gulfarget hud og øyne, kvalme, appetittmangel, mørk urin (mulige symptomer på en infeksjon eller reaktivering av hepatitt B-virus)
- hukommelsestap, problemer med å tenke og problemer med å gå eller synstap (mulige symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati)
- økt nivå av kalium, fosfat og urinsyre i blodet som kan forårsake nyreproblemer (tumorlyse syndrom)

Symptomene på denne tilstanden inkluderer:

- lavere urinproduksjon enn normalt
- muskelspasmer.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du får disse symptomene.

Mindre vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- problemer med blodets levring
- at benmargen ikke klarer å lage nok røde eller hvite blodceller

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arzerra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten på hetteglasset. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres kjølig (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevar den fortynnede infusjonen mellom 2 °C og 8 °C og bruk innen 24 timer. Eventuell ubrukt infusjonsoppløsning skal destrueres dersom den ikke er brukt innen 24 timer etter tilberedning.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Arzerra inneholder

- Virkestoffet er ofatumumab. 1 ml konsentrat inneholder 20 mg ofatumumab.
- Andre innholdsstoffer er arginin, natriumacetat (E262), natriumklorid, polysorbat 80 (E433), dinatriumedetat (E386), saltsyre (E507) (til justering av pH), vann til injeksjonsvæsker (se "Arzerra inneholder natrium" under avsnitt 2).

Hvordan Arzerra ser ut og innholdet i pakningen

Arzerra er et fargeløst til svakt gult konsentrat til infusjonsvæske.

Arzerra 100 mg er tilgjengelig i en pakning som inneholder 3 hetteglass. Hvert hetteglass er lukket med en gummipropp og aluminiumshette, og inneholder 5 ml konsentrat (100 mg ofatumumab).

Arzerra 1000 mg er tilgjengelig i en pakning som inneholder 1 hetteglass. Hvert hetteglass er lukket med en gummipropp og aluminiumshette, og inneholder 50 ml konsentrat (1000 mg ofatumumab).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

Tilvirker

Glaxo Operations UK Limited (på markedet som Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Storbritannia.

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1) Før fortynning av Arzerra

Sjekk Arzerra konsentrat for partikler og misfarging før fortynning. Ofatumumab skal være en fargeløs til svak gul oppløsning. **Ikke bruk** Arzerra konsentrat dersom det er misfarget.

Hetteglasset **må ikke rystes** for denne inspeksjonen.

2) Hvordan fortynne infusjonsvæsken

Arzerra konsentrat må fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for administrering ved bruk av aseptisk teknikk.

300 mg dose – Bruk tre 100 mg/5 ml hetteglass (15 ml totalt, 5 ml pr hetteglass):

- Trekk ut og kast 15 ml fra en infusjonspose som inneholder 1000 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
- Trekk ut 5 ml ofatumumab fra hver av de tre 100 mg/5 ml hetteglassene og injiser inn i 1000 ml posen;
- **ikke rist**; men bland oppløsningen ved å **vende posen forsiktig**.

1000 mg dose – Bruk ett 1000 mg/50 ml hetteglass (50 ml totalt, 50 ml pr hetteglass):

- Trekk ut og kast 50 ml fra en infusjonspose som inneholder 1000 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
- Trekk ut 50 ml ofatumumab fra 1000 mg/50 ml hetteglasset og injiser inn i 1000 ml posen.
- **Ikke rist**; men bland oppløsningen ved å **vende posen forsiktig**.

2000 mg dose – Bruk to 1000 mg/50 ml hetteglass (100 ml totalt, 50 ml pr hetteglass):

- Trekk ut og kast 100 ml fra en infusjonspose som inneholder 1000 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
- Trekk ut 50 ml ofatumumab fra hver av de to 1000 mg/50 ml hetteglassene og injiser inn i 1000 ml posen;
- **Ikke rist**; men bland oppløsningen ved å **vende posen forsiktig**.

3) Hvordan administrere den fortynnete oppløsningen

Arzerra må ikke administreres som en intravenøs bolusinjeksjon. Administrer ved å bruke en infusjonspumpe.

Infusjonen må fullføres innen 24 timer etter tilberedning. Destruer eventuell ubrukt oppløsning etter dette.

Arzerra må ikke blandes med, eller administreres som en infusjon sammen med andre legemidler eller intravenøse oppløsninger. Skyll slangen før og etter ofatumumab-administrering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for å unngå dette.

Tidligere ubehandlet KLL og tilbakefall av KLL:

Den første infusjonen administreres over 4,5 timer (se pkt. 4.2 i preparatomtalen), gjennom et perifert eller permanent kateter, i henhold til skjemaet under:

Dersom den første infusjonen ble fullført uten en alvorlig bivirkning, skal resterende infusjoner på 1000 mg administreres over 4 timer (se pkt. 4.2 i preparatomtalen), gjennom et perifert eller permanent kateter, i henhold til skjemaet under. Dersom det forekommer infusjonsrelaterte bivirkninger, skal infusjonen stanses og deretter startes opp igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).

Infusjonsplan

Tid etter infusjonsstart (minutter)	Infusjon 1	Etterfølgende infusjoner*
	Infusjonshastighet (ml/time)	Infusjonshastighet (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

*Dersom den foregående infusjonen ble fullført uten alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger. Dersom infusjonsrelaterte bivirkninger observeres bør infusjonen avsluttes og startes igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Refraktær KLL

Første og andre infusjon skal administreres over 6,5 timer (se pkt. 4.2 i preparatomtalen) gjennom et perifert eller permanent kateter i henhold til skjemaet under:

Hvis den andre infusjonen ble fullført uten alvorlige bivirkninger kan resten av infusjonene (3-12) administreres over 4 timer (se pkt. 4.2 i preparatomtalen) gjennom et perifert eller permanent kateter i henhold til skjemaet under. Dersom det forekommer infusjonsrelaterte bivirkninger, skal infusjonen stanses og deretter startes opp igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).

Infusjonsplan

Tid etter infusjonsstart (minutter)	Infusjon 1 og 2	Infusjon 3* til 12
	Infusjonshastighet (ml/time)	Infusjonshastighet (ml/time)
0 - 30	12	25
31 - 60	25	50
61 - 90	50	100
91 - 120	100	200
121 +	200	400

* Dersom den andre infusjonen ble fullført uten alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger. Dersom infusjonsrelaterte bivirkninger observeres bør infusjonen avsluttes og startes igjen når pasientens tilstand er stabil (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.