

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml des Konzentrats enthält 20 mg Ofatumumab.

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Ofatumumab in 5 ml.

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Ofatumumab in 50 ml.

Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, hergestellt in einer rekombinanten murinen Zelllinie (NS0).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 34,8 mg Natrium pro 300 mg Dosis, 116 mg Natrium pro 1.000 mg Dosis und 232 mg Natrium pro 2.000 mg Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszente, farblose bis schwachgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Rezidierte CLL

Arzerra in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter CLL.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Refraktäre CLL

Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Arzerra sollte nur unter der Anleitung eines in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arztes verabreicht werden. Es müssen Bedingungen vorliegen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Überwachung

Die Patienten sollten während der Gabe von Ofatumumab engmaschig auf das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen einschließlich eines Zytokin-Freisetzungs-Syndroms hin überwacht werden, insbesondere während der ersten Infusion.

Prämedikation

Die Patienten sollten folgende Arzneimittel als Prämedikation 30 Minuten bis 2 Stunden vor jeder Infusion von Arzerra nach folgendem Dosierungsschema erhalten:

Prämedikations-Schema für Arzerra

	Nicht vorbehandelte CLL oder rezidierte CLL		Refraktäre CLL			
Nummer der Infusion	1 und 2	3 bis n*	1 und 2	3 bis 8	9	10 bis 12
Kortikosteroid intravenös (Prednisolon oder Äquivalent)	50 mg	0 bis 50 mg**	100 mg	0 bis 100 mg**	100 mg	50 bis 100 mg***
Paracetamol oral (Acetaminophen)	1.000 mg					
Antihistaminikum oral oder intravenös	Diphenhydramin 50 mg oder Cetirizin 10 mg (oder Äquivalent)					
*Bis zu 13 Infusionen bei nicht vorbehandelter CLL; bis zu 7 Infusionen bei rezidivierter CLL **Das Kortikosteroid kann nach Ermessen des Arztes für die nachfolgenden Infusionen entweder reduziert werden oder entfallen, wenn bei der/den vorangegangenen Infusion(en) keine schwerwiegende infusionsbedingte Nebenwirkung aufgetreten ist. ***Das Kortikosteroid kann nach Ermessen des Arztes für die nachfolgenden Infusionen reduziert werden, wenn bei der/den vorangegangenen Infusion(en) keine schwerwiegende infusionsbedingte Nebenwirkung aufgetreten ist.						

Dosierung

Nicht vorbehandelte CLL:

Bei nicht vorbehandelter CLL wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

- Zyklus 1: 300 mg an Tag 1 und nachfolgend eine Woche später 1.000 mg an Tag 8
- Nachfolgende Zyklen (bis zum besten Ansprechen oder bis zu einem Maximum von 12 Zyklen): 1.000 mg an Tag 1 alle 28 Tage.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage, gerechnet ab Tag 1 des Zyklus.

Das beste Ansprechen ist definiert als ein klinisches Ansprechen, das sich nach 3 weiteren Therapiezyklen nicht mehr verbessert.

Rezidierte CLL

Bei rezidivierter CLL wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

- Zyklus 1: 300 mg an Tag 1 und nachfolgend eine Woche später 1.000 mg an Tag 8
- Nachfolgende Zyklen (bis zu einem Maximum von insgesamt 6 Zyklen): 1.000 mg an Tag 1 alle 28 Tage.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage, gerechnet ab Tag 1 des Zyklus.

Nicht vorbehandelte CLL und rezidierte CLL

Erste Infusion

Die initiale Geschwindigkeit der ersten Arzerra-Infusion sollte 12 ml/h betragen. Während der Infusion sollte die Infusionsgeschwindigkeit alle 30 Minuten erhöht werden bis maximal 400 ml/h (siehe Abschnitt 6.6). Bei Auftreten einer infusionsbedingten Nebenwirkung während der Infusion, beachten Sie nachfolgenden Abschnitt „*Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie nach infusionsbedingten Nebenwirkungen*“.

Nachfolgende Infusionen

Wenn die vorangegangene(n) Infusion(en) ohne schwerwiegende infusionsbedingte Nebenwirkungen beendet wurde(n), können die nachfolgenden Infusionen mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/h begonnen werden; die Infusionsgeschwindigkeit sollte alle 30 Minuten erhöht werden bis maximal 400 ml/h (siehe Abschnitt 6.6). Bei Auftreten einer infusionsbedingten Nebenwirkung während der Infusion, beachten Sie nachfolgenden Abschnitt „*Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie nach infusionsbedingten Nebenwirkungen*“.

Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie nach infusionsbedingten Nebenwirkungen

Im Falle leichter bis mittelschwerer Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, mit der halben Infusionsgeschwindigkeit wie zum Zeitpunkt der Unterbrechung erneut begonnen werden. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit vor der Unterbrechung wegen einer Nebenwirkung nicht über die Anfangsgeschwindigkeit von 12 ml/h erhöht worden ist, sollte die Infusion mit 12 ml/h, der Standard-Infusionsgeschwindigkeit zu Beginn der Infusion, erneut begonnen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann entsprechend Standardvorgehensweisen, dem Ermessen des Arztes und der Verträglichkeit durch den Patienten kontinuierlich erhöht werden (dabei soll eine Verdoppelung der Geschwindigkeit alle 30 Minuten nicht überschritten werden).

Im Falle einer schwerwiegenden Nebenwirkung sollte die Infusion unterbrochen und, nachdem der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 12 ml/h erneut begonnen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann entsprechend Standardvorgehensweisen, dem Ermessen des Arztes und der Verträglichkeit durch den Patienten kontinuierlich erhöht werden (dabei soll eine Erhöhung der Geschwindigkeit alle 30 Minuten nicht überschritten werden).

Arzerra sollte bei Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion auf das Arzneimittel entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

Refraktäre CLL

Das empfohlene Dosierungsschema umfasst 12 Dosen, die folgendermaßen verabreicht werden:

- 300 mg an Tag 1, gefolgt eine Woche später von
- 7 Dosen zu je 2.000 mg im wöchentlichen Abstand (Infusionen 2 bis 8) und anschließend 4 bis 5 Wochen später
- 4 Dosen zu je 2.000 mg alle 28 Tage (Infusionen 9 bis 12).

Erste und zweite Infusion

Die initiale Geschwindigkeit der ersten und zweiten Arzerra-Infusion sollte 12 ml/h betragen. Während der Infusion sollte die Infusionsgeschwindigkeit alle 30 Minuten erhöht werden bis maximal 200 ml/h (siehe Abschnitt 6.6). Bei Auftreten einer infusionsbedingten Nebenwirkung während der Infusion, beachten Sie nachfolgenden Abschnitt „*Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie nach infusionsbedingten Nebenwirkungen*“.

Nachfolgende Infusionen

Wenn die vorangegangene(n) Infusion(en) ohne schwerwiegende infusionsbedingte Nebenwirkungen beendet wurde(n), können die nachfolgenden Infusionen mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/h gestartet werden und sollten alle 30 Minuten erhöht werden bis maximal 400 ml/h (siehe Abschnitt 6.6). Bei Auftreten einer infusionsbedingten Nebenwirkung während der Infusion, beachten Sie nachfolgenden Abschnitt „*Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie nach infusionsbedingten Nebenwirkungen*“.

Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie nach infusionsbedingten Nebenwirkungen

Im Falle leichter bis mittelschwerer Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, mit der halben Infusionsgeschwindigkeit wie zum Zeitpunkt der Unterbrechung erneut begonnen werden. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit vor der Unterbrechung wegen einer Nebenwirkung nicht über die Anfangsgeschwindigkeit von 12 ml/h erhöht worden ist, sollte die Infusion mit 12 ml/h, der Standard-Infusionsgeschwindigkeit zu Beginn der Infusion, erneut begonnen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann entsprechend Standardvorgehensweisen, dem Ermessen des Arztes und der Verträglichkeit durch den Patienten kontinuierlich erhöht werden (dabei soll eine Verdoppelung der Geschwindigkeit alle 30 Minuten nicht überschritten werden).

Im Falle einer schwerwiegenden Nebenwirkung sollte die Infusion unterbrochen und, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 12 ml/h erneut begonnen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann entsprechend Standardvorgehensweisen, nach Ermessen des Arztes und der Verträglichkeit für den Patienten kontinuierlich erhöht werden (dabei soll eine Erhöhung der Geschwindigkeit alle 30 Minuten nicht überschritten werden).

Arzerra sollte bei Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion auf das Arzneimittel entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzerra bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Arzerra wird daher bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es wurden keine wesentlichen altersabhängigen Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Basierend auf den verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Älteren ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine formellen Studien mit Arzerra bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine formellen Studien mit Arzerra bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung benötigen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Arzerra ist zur intravenösen Infusion und muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ofatumumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Intravenös gegebenes Ofatumumab wurde mit infusionsbedingten Reaktionen in Verbindung gebracht. Diese Reaktionen können zu einer vorübergehenden Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung führen. Eine Prämedikation kann die infusionsbedingten Reaktionen abschwächen, diese können dennoch, vorwiegend während der ersten Infusion, auftreten. Infusionsbedingte Reaktionen können anaphylaktoide Ereignisse, Bronchospasmen, kardiale Ereignisse (z. B. myokardiale Ischämie / Infarkt, Bradykardie), Schüttelfrost, Husten, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Durchfall, Dyspnoe, Fatigue, Hautrötung, Bluthochdruck, Hypotonie, Übelkeit, Schmerzen, Lungenödem, Pruritus, Fieber, Hautausschlag und Nesselsucht beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt. In seltenen Fällen können diese Reaktionen zum Tod führen. Auch bei einer Prämedikation wurde über schwerwiegende Reaktionen einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Anwendung von Ofatumumab berichtet. Beim Auftreten einer schweren infusionsbedingten Reaktion muss die Infusion von Arzerra sofort unterbrochen und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion sollte Arzerra sofort und dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen treten hauptsächlich während der ersten Infusion auf, mit der Tendenz, sich bei den nachfolgenden Infusionen abzuschwächen. Patienten mit einer verringerten Lungenfunktion in der Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko für pulmonale Komplikationen durch schwere Reaktionen und sollten daher während der Infusion von Arzerra engmaschig überwacht werden.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten mit CLL kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) bei Anwendung von Arzerra auftreten. Risikofaktoren für TLS beinhalten eine hohe Tumorlast, hohe Konzentrationen zirkulierender Zellen ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), Hypovolämie, Niereninsuffizienz, erhöhte Harnsäurewerte vor Beginn der Behandlung und erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte. Das TLS-Management beinhaltet eine Korrektur von Elektrolytstörungen, Überwachung der Nierenfunktion, Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalts und unterstützende Maßnahmen.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie

Bei CLL-Patienten, die eine zytotoxische Pharmakotherapie, einschließlich Ofatumumab, erhalten hatten, wurden Fälle progressiver multifokaler Leukoencephalopathien (PML), die zum Tod führten, berichtet. Die Diagnose einer PML sollte bei jedem Arzerra-Patienten in Betracht gezogen werden, der über ein erstmaliges Auftreten oder über Veränderungen vorbestehender neurologischer Anzeichen und Symptome berichtet. Wenn die Diagnose einer PML vermutet wird, sollte Arzerra abgesetzt und eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht gezogen werden.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebend- oder inaktivierten Impfstoffen während der Behandlung mit Ofatumumab und die Fähigkeit, eine primäre oder Langzeit-Immunantwort zu generieren, wurde nicht untersucht. Durch B-Zell-Depletion kann die Immunantwort auf eine Impfung verringert sein. Wegen des Infektionsrisikos sollte die Gabe von Lebend-Impfstoffen während und nach der Behandlung vermieden werden, bis sich die B-Zellzahlen normalisiert haben. Das Risiko und der Nutzen einer Impfung der Patienten während der Arzerra-Therapie sollte abgewogen werden.

Hepatitis B

Bei Patienten, die mit zytolytischen Anti-CD20-Antikörpern wie Arzerra behandelt wurden, kam es zu Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen und -Reaktivierungen, die in einigen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und Tod geführt haben. Es wurden sowohl Fälle berichtet bei Patienten, die positiv für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg-positiv) waren, als auch bei Patienten, die positiv für HBc-Antikörper (anti-HBc-positiv), aber negativ für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg-negativ) waren. HBV-Reaktivierungen sind auch aufgetreten bei Patienten nach vermeintlich überwundener Hepatitis-B-Infektion (d.h. HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv und anti-HBs-positiv).

Eine HBV-Reaktivierung wird definiert als ein plötzlicher Anstieg der HBV-Replikation, die sich in einem schnellen Anstieg der HBV-DNA-Serumspiegel oder im Nachweis von HBsAg bei Personen, die zuvor HBsAg-negativ und anti-HBc-positiv waren, zeigt. Eine Reaktivierung der HBV-Replikation führt häufig zu einer Hepatitis, d.h. zu einem Anstieg der Transaminase-Spiegel und in schweren Fällen zu einem Anstieg des Bilirubins, Leberversagen und Tod.

Alle Patienten sollen vor Beginn der Behandlung mit Arzerra auf eine HBV-Infektion durch Bestimmung von HBsAg und anti-HBc untersucht werden. Bei Patienten mit Anzeichen einer durchgemachten HBV-Infektion (HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv) soll ein Arzt mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung zur Überwachung und Einleitung einer antiviralen Therapie zu Rate gezogen werden. Die Behandlung mit Arzerra darf nicht bei Patienten mit bestehender Hepatitis-B-Infektion (HBsAg-positiv) begonnen werden, solange bis die Infektion ausreichend behandelt wurde.

Patienten mit Anzeichen einer durchgemachten HBV-Infektion sollen während der Behandlung mit Arzerra und nach der letzten Infusion für weitere 6 bis 12 Monate auf klinische Symptome und Laborwerte, die Zeichen einer Hepatitis oder HBV-Reaktivierung sein können, überwacht werden. Eine HBV-Reaktivierung wurde bis zu 12 Monate nach Beendigung der Therapie mit Arzerra berichtet. Das Absetzen der antiviralen Therapie soll mit einem Arzt mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung besprochen werden.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Arzerra eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Arzerra und jede gleichzeitig verabreichte Chemotherapie unverzüglich abgesetzt und angemessene Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vor, wenn die Behandlung von Patienten mit einer HBV-Reaktivierung wieder aufgenommen wird. Die Wiederaufnahme der Behandlung von Patienten mit überwundener HBV-Reaktivierung mit Arzerra soll mit einem Arzt mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung besprochen werden.

Herz-Kreislauf-System

Patienten mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte sollten engmaschig überwacht werden. Arzerra sollte bei Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen kardialen Arrhythmien abgesetzt werden.

Die Auswirkung mehrfacher Dosen von Arzerra auf das QTc-Intervall wurde in einer gepoolten Analyse dreier offener Studien an CLL-Patienten (N = 85) untersucht. In der gepoolten Analyse wurde eine Verlängerung des medianen/mittleren QT/QTc-Intervalls über 5 ms beobachtet. Es wurden keine großen Änderungen im mittleren QTc-Intervall (d. h. > 20 Millisekunden) festgestellt. Keiner der Patienten hatte eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf > 500 ms. Es wurde kein konzentrationsabhängiger Anstieg des QTc-Intervalls festgestellt. Vor und während der Gabe von Ofatumumab wird bei den Patienten eine Bestimmung der Elektrolyte wie Kalium und Magnesium empfohlen. Abnormalitäten in den Elektrolyten sollten korrigiert werden. Die Wirkung von Ofatumumab auf Patienten mit (z. B. erworbenem oder angeborenem) verlängertem QT-Intervall ist nicht bekannt.

Darmverschluss

Über Darmverschlüsse wurde bei Patienten, die eine Therapie mit gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpern einschließlich Ofatumumab erhalten hatten, berichtet. Patienten mit Bauchschmerzen, besonders wenn diese frühzeitig während einer Ofatumumab-Therapie auftreten, sollten untersucht und eine angemessene Behandlung sollte eingeleitet werden.

Laboruntersuchungen

Über Zytopenien, einschließlich verlängerter und verzögert auftretender Neutropenie, wurde unter der Therapie mit Ofatumumab berichtet. Während der Arzerra-Therapie sollte das große Blutbild einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl in regelmäßigen Abständen, besonders häufig jedoch bei Patienten, die Zytopenien entwickeln, erhoben werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 34,8 mg Natrium pro 300 mg Dosis, 116 mg Natrium pro 1.000 mg Dosis und 232 mg Natrium pro 2.000 mg Dosis. Dies sollte bei Patienten, die auf einer natriumarmen Diät sind, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl nur begrenzte Daten aus Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Ofatumumab vorliegen, sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt. Zwischen Ofatumumab und Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin, Chlorambucil oder dessen wirksamen Metaboliten Phenyllessigsäurelost wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Lebend- oder inaktivierten Impfstoffen kann durch Ofatumumab beeinträchtigt werden. Daher sollte eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Ofatumumab vermieden werden. Wenn eine zeitgleiche Gabe für unvermeidbar gehalten wird, muss der Nutzen gegen die Risiken einer Impfung bei Patienten unter einer Ofatumumab-Therapie abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Da Ofatumumab eine fetale B-Zell-Depletion verursachen kann, ist während der Arzerra-Therapie und für 12 Monate nach der letzten Arzerra-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (Methoden mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %) anzuwenden. Nach diesem Zeitraum sollte die Planung einer Schwangerschaft unter Berücksichtigung der Grunderkrankung vom behandelnden Arzt beurteilt werden.

Schwangerschaft

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien und dem Wirkmechanismus (siehe Abschnitt 5.1) kann Ofatumumab eine fetale B-Zell-Depletion verursachen.

Es wurden keine geeigneten und ausreichend kontrollierten Studien bei Schwangeren durchgeführt, um abklären zu können, ob ein Arzneimittel-abhängiges Risiko besteht. In einer tierexperimentellen Reproduktionsstudie, bei der trächtigen Affen Ofatumumab verabreicht wurde, wurden keine Teratogenität oder maternale Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ofatumumab sollte Schwangeren nicht verabreicht werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter übersteigt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen von Neugeborenen und Kleinkindern, die *in utero* Ofatumumab ausgesetzt waren, sollte bis zu einer Erholung der B-Zellen vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Arzerra in die Muttermilch übergeht, jedoch werden humane IgG-Globuline in die Muttermilch sezerniert. Die Sicherheit einer Anwendung von Ofatumumab in der Stillzeit ist nicht bekannt. Der Übergang von Ofatumumab in die Muttermilch wurde nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass das Stillen von Neugeborenen und Kleinkindern nicht zu einer wesentlichen Aufnahme dieser mütterlichen Antikörper in den Blutkreislauf führt. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Arzerra und danach für weitere 12 Monate unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Ofatumumab auf die Fertilität vor. Die Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität wurde nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Auf Basis der Pharmakologie von Ofatumumab ist ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht zu erwarten. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Ofatumumab sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamt-Sicherheitsprofil von Ofatumumab basiert auf den Daten von 1.168 Patienten in klinischen Studien bei CLL (siehe Abschnitt 5.1). Diese umfassen 643 Patienten (mit rezidivierter oder refraktärer CLL), die mit Ofatumumab als Monotherapie behandelt wurden, und 525 Patienten, die mit Ofatumumab in Kombination mit Chemotherapie (Chlorambucil oder Bendamustin oder Fludarabin und Cyclophosphamid) behandelt wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Ofatumumab als Monotherapie und unter Ofatumumab in Kombination mit Chemotherapie berichtet wurden, sind unten nach MedDRA-Organsystemklasse und Häufigkeit aufgelistet, wobei folgende Konvention verwendet wird: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

<u>MedDRA Organsystemklasse</u>	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege (einschließlich Pneumonie), Infektion der oberen Atemwege	Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis und septischer Schock), Herpes-Virus-Infektion, Infektion der Harnwege	Hepatitis-B-Infektion und -Reaktivierung, progressive multifokale Leukoencephalopathien	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Anämie	Febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Agranulozytose, Koagulopathie, Erythroblastopenie, Lymphopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*	Anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock*)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Tumorlysesyndrom	
Herzerkrankungen		Tachykardie*	Bradykardie*	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie*, Bluthochdruck*		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe*, Husten*	Bronchospasmus*, Brustbeschwerden*, Schmerzen im Mund- und Rachenraum*, verstopfte Nase*	Lungenödem*, Hypoxie*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*, Durchfall*		Dünndarmverschluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag*	Nesselsucht*, Juckreiz*, Hautrötung*		

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber*, Fatigue*	Zytokin-Freisetzungs- Syndrom*, Schüttelfrost (einschließlich Rigor)*, Hyperhidrose*		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktion*		
*Diese Ereignisse sind wahrscheinlich auf Ofatumumab im Rahmen einer infusionsbedingten Reaktion zurückzuführen und treten typischerweise nach Infusionsbeginn und innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Infusion auf (siehe Abschnitt 4.4).				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei den 1.168 Patienten, die Ofatumumab in klinischen Studien bei CLL erhalten hatten, waren die häufigsten Nebenwirkungen infusionsbedingte Reaktionen, die bei 711 Patienten (61 %) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auftraten. Die Mehrzahl der infusionsbedingten Reaktionen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Sieben Prozent der Patienten hatten infusionsbedingte Reaktionen vom Grad ≥ 3 zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung. Zwei Prozent der infusionsbedingten Reaktionen führten zum Therapieabbruch. Es gab keine tödlich verlaufenden infusionsbedingten Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen

Bei 682 (58 %) der 1.168 Patienten, die Ofatumumab in klinischen Studien bei CLL erhalten hatten, traten Infektionen auf. Diese beinhalteten bakterielle, virale und Pilz-Infektionen. Bei 268 (23 %) der 1.168 Patienten traten Infektionen vom Grad ≥ 3 auf. Bei 65 (6 %) der 1.168 Patienten verlief die Infektion letal.

Neutropenie

Bei 420 (36 %) der 1.168 Patienten, die Ofatumumab in klinischen Studien erhalten hatten, trat ein mit einer verringerten Neutrophilenzahl verbundenes unerwünschtes Ereignis auf. Bei 129 (11 %) trat ein mit einer verringerten Neutrophilenzahl verbundenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

In der Zulassungsstudie bei nicht vorbehandelter CLL (OMB110911; Ofatumumab plus Chlorambucil bei 217 Patienten, Chlorambucil allein bei 227 Patienten) wurde über eine länger andauernde Neutropenie (definiert als Neutropenie vom Grad 3 oder 4, die sich nicht innerhalb von 24 bis 42 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation zurückgebildet hatte) bei 41 Patienten (9 %) berichtet (23 Patienten [11 %] wurden mit Ofatumumab und Chlorambucil, 18 Patienten [8 %] mit Chlorambucil allein behandelt). Neun (4 %) mit Ofatumumab und Chlorambucil behandelte Patienten sowie drei mit Chlorambucil allein behandelte Patienten zeigten eine verzögert auftretende Neutropenie (definiert als eine mindestens 42 Tage nach der letzten Behandlung aufgetretene Neutropenie vom Grad 3 oder 4). In der Zulassungsstudie bei Patienten mit rezidivierender CLL (OMB110913; Ofatumumab plus Fludarabin und Cyclophosphamid bei 181 Patienten, Fludarabin und Cyclophosphamid bei 178 Patienten) wurde bei 38 Patienten (11 %) über eine länger andauernde Neutropenie berichtet (18 Patienten [10 %] wurden mit Ofatumumab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid, 20 Patienten [11 %] mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelt). 13 (7 %) der mit Ofatumumab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelten Patienten sowie 5 (3 %) der mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelten Patienten zeigten eine verzögert auftretende Neutropenie.

Herz-Kreislauf-System

Die Auswirkung mehrfacher Dosen von Arzerra auf das QTc-Intervall wurde in einer gepoolten Analyse dreier offener Studien an CLL-Patienten (N = 85) untersucht. In der gepoolten Analyse wurde eine Verlängerung des medianen/mittleren QT/QTc-Intervalls über 5 ms beobachtet. Es wurden keine großen Änderungen im mittleren QTc-Intervall (d. h. > 20 Millisekunden) festgestellt. Keiner der Patienten hatte eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf > 500 ms. Es wurde kein konzentrationsabhängiger Anstieg des QTc-Intervalls festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC10

Wirkmechanismus

Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an ein bestimmtes Epitop bindet, das beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls, die kleine und die große, umfasst. Das CD20-Molekül ist ein transmembranäres Phosphoprotein, das von B-Lymphozyten vom Prä-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Tumoren exprimiert wird. B-Zelltumore umfassen die CLL (im Allgemeinen mit niedrigerer CD20-Expression assoziiert) und Non-Hodgkin-Lymphome (von denen > 90 % der Tumore eine starke CD20-Expression aufweisen). Das CD20-Molekül wird nicht von der Zelloberfläche abgelöst und wird nach Antikörperbindung nicht internalisiert.

Die Bindung von Ofatumumab an das CD20-Epitop proximal zur Membran induziert die Anziehung und Aktivierung des Komplement-Systems auf der Zelloberfläche, die die Komplement-abhängige Zytotoxizität auslöst und zu einer Lyse der Tumorzellen führt. Ofatumumab zeigte eine relevante Lyse von Zellen mit hohem Expressionsgrad an Komplement-Deaktivierungsmolekülen. Weiterhin wurde für Ofatumumab gezeigt, dass es eine Lyse sowohl von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression als auch von Rituximab-resistenten Zellen induziert. Zusätzlich ermöglicht die Bindung von Ofatumumab die Attraktion von natürlichen Killerzellen und damit die Zelltod-Induktion durch eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen fielen die peripheren B-Zellzahlen nach der ersten Infusion mit Ofatumumab ab. Bei allen Patienten mit CLL induzierte Ofatumumab, sowohl als Monotherapie als auch in einer Kombinationstherapie, eine schnelle und tiefgreifende B-Zell-Depletion.

Bei einer Verabreichung von Ofatumumab als Monotherapie bei Patienten mit refraktärer CLL betrug der mediane Abfall der B-Zellzahlen 22 % nach der ersten Infusion und 92 % zum Zeitpunkt der achten wöchentlichen Infusion. Die peripheren B-Zellzahlen blieben während der verbleibenden Therapie bei den meisten Patienten niedrig und lagen bei den Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, bis zu 15 Monate nach der letzten Dosis unterhalb des Ausgangswerts.

Bei einer Verabreichung von Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL betrug der mediane Abfall der B-Zellzahlen 94 % nach dem ersten Zyklus und > 99 % vor dem sechsten monatlichen Zyklus. 6 Monate nach der letzten Dosis betrug der mediane Abfall der B-Zellzahl > 99 %.

Eine Verabreichung von Ofatumumab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid bei Patienten mit rezidivierter CLL führte, ausgehend vom Ausgangswert, zu einem medianen Abfall von 60 % nach der ersten Infusion. Eine vollständige Depletion (100 %) wurde nach 4 Zyklen erreicht.

Immunogenität

Therapeutische Proteine wie Ofatumumab besitzen ein Immunogenitätspotenzial. Über das gesamte klinische CLL-Entwicklungsprogramm hinweg wurden Serumproben von mehr als 1.000 Patienten auf Anti-Ofatumumab-Antikörper während der Behandlung und nach Behandlungszeiträumen von 8 Wochen bis 2 Jahren geprüft. Eine Bildung von Anti-Ofatumumab-Antikörpern wurde bei weniger als 0,5 % der CLL-Patienten nach Behandlung mit Ofatumumab beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht vorbehandelte CLL

In der Studie OMB110911 (randomisiert, offen, parallele Arme, multizentrisch) wurde die Wirksamkeit von Arzerra in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zu Chlorambucil allein bei 447 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL geprüft, die als nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet eingestuft wurden (z. B. wegen fortgeschrittenem Alter oder Vorliegen von Komorbiditäten) und bei denen eine aktive und behandlungsbedürftige Erkrankung vorlag. Die Patienten erhielten entweder Arzerra als monatliche Infusion (Zyklus 1: 300 mg an Tag 1 und 1.000 mg an Tag 8; nachfolgende Zyklen: 1.000 mg an Tag 1 alle 28 Tage) in Kombination mit Chlorambucil (10 mg/m² oral an den Tagen 1 bis 7 alle 28 Tage) oder Chlorambucil allein (10 mg/m² oral an den Tagen 1 bis 7 alle 28 Tage). Die Patienten erhielten die Behandlung über mindestens 3 Monate bis zum besten Ansprechen oder bis zu einem Maximum von 12 Zyklen. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (Spanne: 35 bis 92 Jahre), 27 % der Patienten waren $\geq$ 75 Jahre alt, 63 % männlichen Geschlechts und 89 % kaukasischer Abstammung. Der mediane geriatrische kumulative Krankheits-Score (CIRS-G) betrug 9, und 31 % der Patienten hatten einen CIRS-G von > 10. Die mediane Kreatinin-Clearance (CrCl), bestimmt mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel, betrug 70 ml/min, und 48 % der Patienten hatte eine CrCl von < 70 ml/min. In die Studie wurden Patienten mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG)-Leistungsstatus von 0 bis 2 aufgenommen, wobei 91 % einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 hatten. Ungefähr 60 % der Patienten erhielten 3 bis 6 Zyklen Arzerra, und 32 % erhielten 7 bis 12 Zyklen. Die mediane Zahl der von Patienten abgeschlossenen Zyklen betrug 6 (entsprechend einer Gesamt-Dosis von 6.300 mg Arzerra).

Der primäre Endpunkt war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt von einem verblindeten unabhängigen Überprüfungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) unter Verwendung der aktualisierten Leitlinien (2008) der internationalen Arbeitstagung für chronische lymphatische Leukämie (IWCLL), in der aktualisierten Fassung der vom nationalen Krebsinstitut der USA gesponserten Arbeitsgruppe (NCI-WG). Die Gesamt-Ansprechrates (ORR) einschließlich der kompletten Remissionen (CR) wurde ebenso von einem IRC anhand der IWCLL-2008-Leitlinien beurteilt.

Arzerra zeigte in Kombination mit Chlorambucil eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen PFS (um 71 %) im Vergleich zu Chlorambucil allein (HR: 0,57; 95 %-KI: 0,45; 0,72) (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1). Der Nutzen bezüglich des PFS nach Zugabe von Arzerra wurde bei allen Patienten, einschließlich denen mit ungünstigen biologischen Merkmalen (wie eine 17p- oder 11q-Deletion, nicht mutierte IGHV, $\beta 2M > 3.500 \mu\text{g/l}$ und ZAP-70-Expression), beobachtet.

Tabelle 1 Zusammenfassung zum PFS unter Arzerra in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zu Chlorambucil allein bei nicht vorbehandelter CLL

Primäre und Subgruppen-Analyse des PFS nach Beurteilung durch das IRC, Monate	Chlorambucil (N = 226)	Arzerra und Chlorambucil (N = 221)
Median, alle Patienten	13,1	22,4
95 %-KI	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Hazard Ratio	0,57 (0,45; 0,72)	
P-Wert	p < 0,001	
Alter ≥ 75 Jahre (n = 119)	12,2	23,8
0 oder 1 Komorbidität (n = 126)	10,9	23,0
2 oder mehr Komorbiditäten (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- oder 11q-Deletion (n = 90)	7,9	13,6
IGHV, mutiert (≤ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
IGHV, nicht mutiert (> 98 %) (n = 227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3.500 \mu\text{g/l}$ (n = 109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3.500 \mu\text{g/l}$ (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, mutiert & ZAP-70 negativ (n = 60)	10,5	NR
IGHV, mutiert & ZAP-70 positiv (n = 35)	7,9	27,2
IGHV, nicht mutiert & ZAP-70 negativ (n = 27)	16,7	16,2
IGHV, nicht mutiert & ZAP-70 positiv (n = 122)	11,2	16,2
Abkürzungen: $\beta 2M$ = Beta-2-Mikroglobulin, KI = Konfidenzintervall, CIRS-G = <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i> , CLL = chronische lymphatische Leukämie, CrCl = Kreatinin-Clearance, ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , IGHV = variable Region der schweren Immunoglobulin-Kette, IRC = unabhängiges Überprüfungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>), N = Anzahl, NR = Nicht erreicht, PFS = progressionsfreies Überleben, ZAP-70 = mit der Zeta-Kette verbundene Proteinkinase 70.		

Für die heterogene nicht-kaucasische Population und bei Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 liegen nur begrenzte Daten vor.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben bei nicht vorbehandelter CLL nach Beurteilung durch das IRC

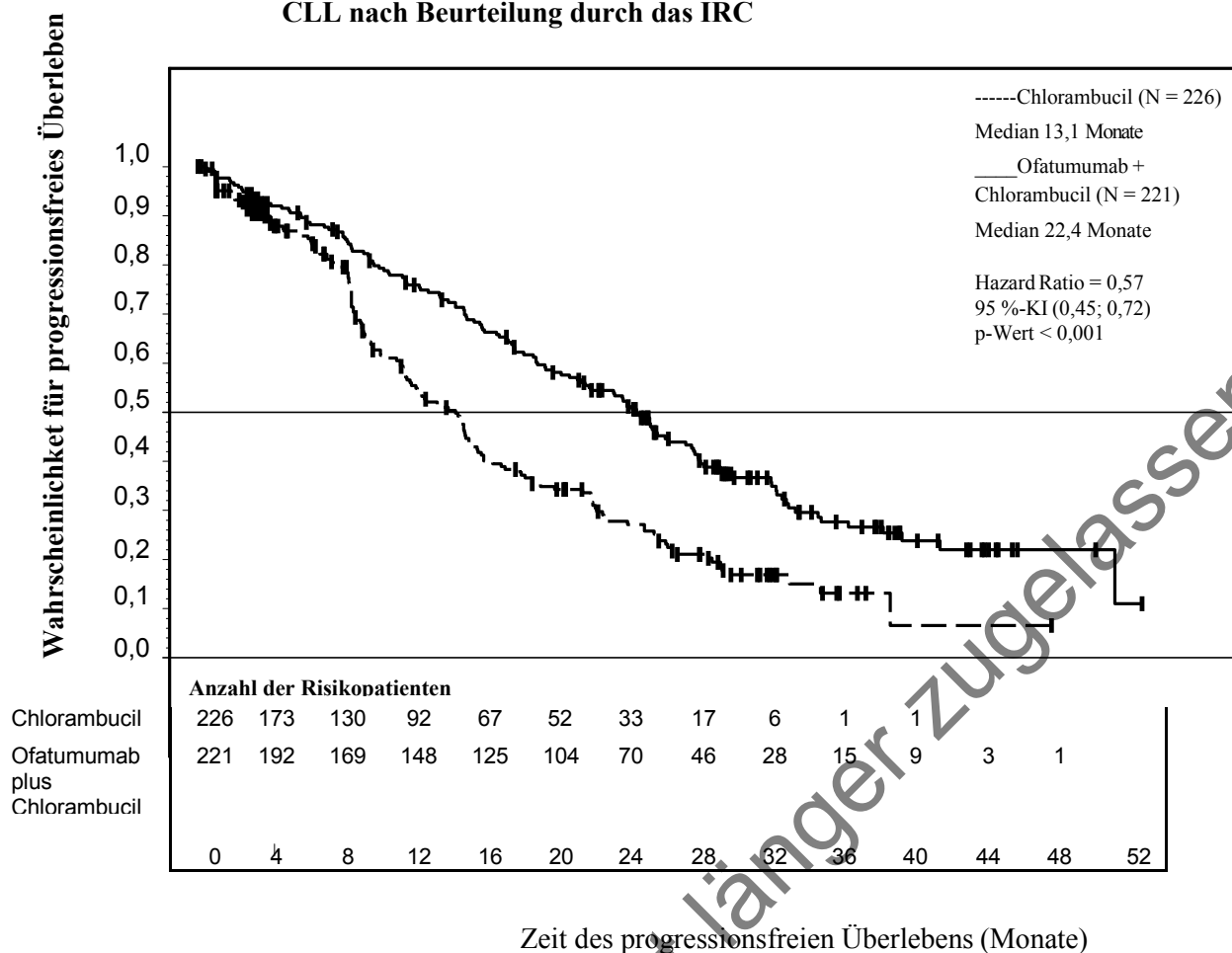


Tabelle 2 Zusammenfassung der sekundären Ergebnisse unter Arzerra in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zu Chlorambucil allein bei nicht vorbehandelter CLL

Sekundäre Ergebnisse nach Beurteilung durch das IRC	Chlorambucil (N = 226)	Arzerra und Chlorambucil (N = 221)
ORR (%)	69	82
95 %-KI	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
P-Wert	p < 0,001	
CR (%)	1	12
CR mit negativer MRD (% der CR)	0	37
Mediane Ansprechdauer, alle Patienten, Monate	13,2	22,1
95 %-KI	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
P-Wert	p < 0,001	
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, CLL = chronische lymphatische Leukämie, CR = komplette Remission, IRC = unabhängiges Überprüfungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>), MRD = minimale Resterkrankung, N = Anzahl, ORR = Gesamt-Ansprechrate		

In der Studie OMB115991 wurde die Wirksamkeit von Arzerra in Kombination mit Bendamustin bei 44 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die als nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet eingestuft wurden, geprüft. Die Patienten erhielten Arzerra als monatliche Infusion (Zyklus 1: 300 mg an Tag 1 und 1.000 mg an Tag 8; nachfolgende Zyklen: 1.000 mg an Tag 1 alle 28 Tage) in Kombination mit Bendamustin (90 mg/m² intravenös an den Tagen 1 und 2 alle 28 Tage). Die Patienten erhielten die Behandlung über maximal 6 Zyklen. Die mediane Zahl der von den Patienten abgeschlossenen Zyklen betrug 6 (entsprechend einer Gesamt-Dosis von 6.300 mg Arzerra).

Der primäre Endpunkt war die Gesamt-Ansprechrates (ORR) gemäß der Beurteilung durch die Prüfarzte anhand der IWCLL-2008-Leitlinien.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Arzerra in Kombination mit Bendamustin eine wirksame Therapie darstellt, die eine Gesamt-Ansprechrates von 95 % (95 %-KI: 85; 99) und eine Rate an kompletten Remissionen von 43 % aufwies. Mehr als die Hälfte der Patienten (56 %) mit einer kompletten Remission hatten nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation keine nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD-negativ) mehr.

Es sind keine Daten zum Vergleich von Arzerra mit Bendamustin oder Chlorambucil gegen ein Rituximab-basiertes Behandlungsschema wie Rituximab mit Chlorambucil verfügbar. Daher ist der Vorteil einer solchen neuen Kombination gegenüber einem Rituximab-basierten Behandlungsschema nicht bekannt.

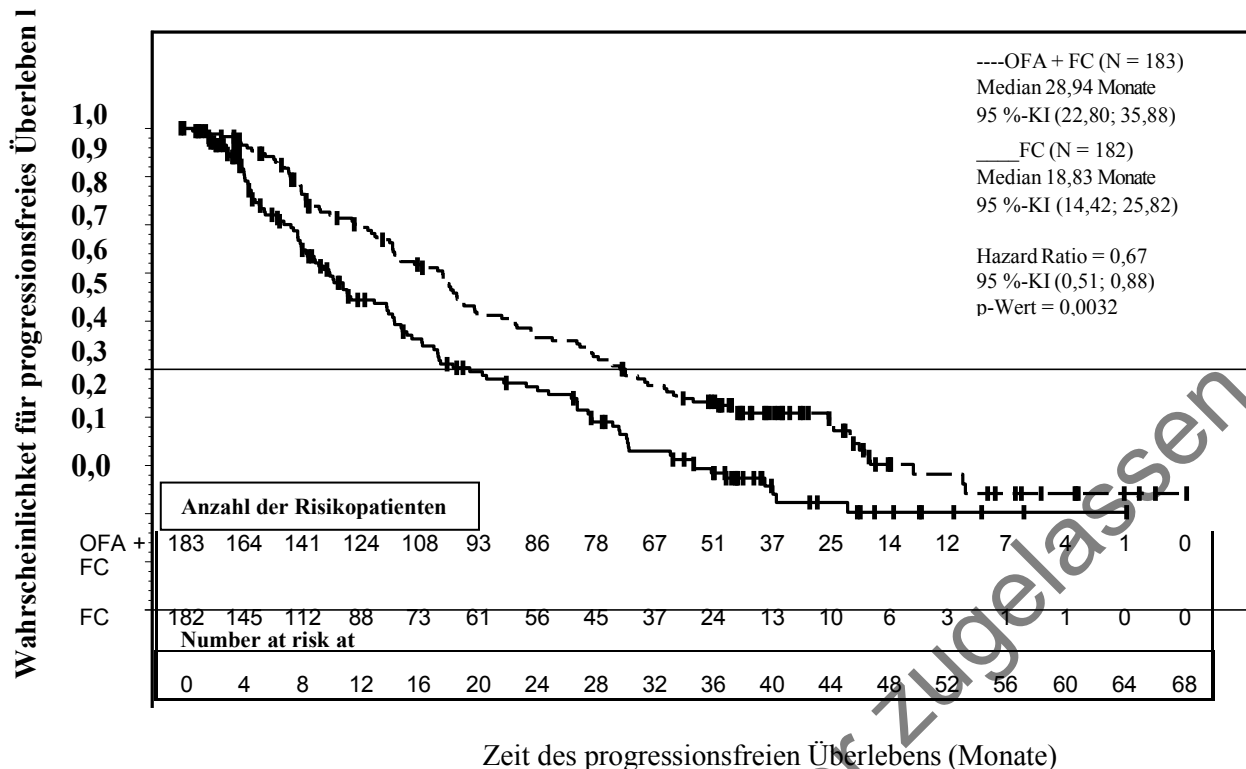
Rezidierte CLL

In der Studie OMB110913 (randomisierte, offene, multizentrische Studie mit parallelen Armen) wurde die Wirksamkeit von Ofatumumab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid im Vergleich zu Fludarabin und Cyclophosphamid bei 365 Patienten mit rezidivierter CLL (definiert als Patienten, die mindestens eine vorangegangene CLL-Therapie erhalten und zuvor eine vollständige oder partielle Remission/Response erreicht hatten, bei denen es jedoch nach einem Zeitraum von sechs oder mehr Monaten nachweislich zu einer Krankheitsprogression gekommen war) beurteilt. Das Verhältnis zwischen den Behandlungsarmen war hinsichtlich der Ausgangsmerkmale der Erkrankung und der prognostischen Marker ausgeglichen und für eine Population mit rezidivierter CLL repräsentativ. Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre (Spanne: 32 bis 90 Jahre, 7 % der Patienten waren $\geq$ 75 Jahre alt), 60 % waren männlich und 16 %, 55 % und 28 % der Patienten wiesen Binet-Stadium A, B bzw. C auf. Die Mehrheit der Patienten (81 %) hatte 1 - 2 vorangegangene Therapielinien (ca. 50 % davon eine Vorbehandlung) erhalten; 21 % der Patienten hatten zuvor Rituximab erhalten. Der mediane CIRS-Score betrug 7 (Spanne: 4 bis 17), 36 % der Patienten hatten eine CrCL von < 70 ml/min und 93 % der Patienten zeigten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. Für die heterogene nicht-kaucasische Population sowie für Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 liegen nur begrenzte Daten vor.

Die Patienten erhielten Ofatumumab als intravenöse Infusionen (Zyklus 1: 300 mg am Tag 1 und 1.000 mg am Tag 8; nachfolgende Zyklen: 1.000 mg am Tag 1 alle 28 Tage). Rund 90 % der Patienten erhielten 3 - 6 Zyklen Ofatumumab und 66 % bekamen 6 Zyklen.

Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt von einem verblindeten unabhängigen Gremium (*Independent Review Committee*, IRC) unter Verwendung der aktualisierten Leitlinien (2008) der vom nationalen Krebsinstitut der USA unterstützten Arbeitsgruppe (NCI-WG), war im Behandlungsarm Ofatumumab plus Fludarabin-Cyclophosphamid (OFA+FC) im Vergleich zum Behandlungsarm Fludarabin-Cyclophosphamid (FC) verlängert (28,9 Monate gegenüber 18,8 Monate; HR: 0,67; 95 %-KI: 0,51 – 0,88, $p = 0,0032$). Dies führte im Ergebnis zu einer Verbesserung des medianen PFS um 10 Monate (siehe Abbildung 2). Das auf der Beurteilung vor Ort (durch den Prüfarzt) basierende PFS stand im Einklang mit dem primären Endpunkt und führte im Ergebnis zu einer Verbesserung des medianen PFS um ~ 11 Monate (OFA+FC 27,2 Monate gegenüber 16,8 Monate für FC; HR: 0,66; 95 %-KI: 0,51 – 0,85, $p = 0,0009$).

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben bei rezidivierter CLL



Die Gesamtansprechrate (ORR) wurde ebenso von einem IRC anhand der NCI-WG-2008-Leitlinien beurteilt. Die ORR war für OFA+FC höher als für FC (84 % gegenüber 68 %, $p = 0,0003$). Die mediane Zeitdauer bis zur nächsten Therapie war im OFA+FC-Arm länger als im FC-Arm (48,1 Monate gegenüber 40,1 Monate; HR: 0,73; 95 %-KI: 0,51 – 1,05). Die mediane Zeitdauer bis zur Krankheitsprogression war im OFA+FC-Arm länger als im FC-Arm (42,1 Monate im Vergleich zu 26,8 Monaten; HR: 0,63; 95 %-KI: 0,45 – 0,87).

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 34 Monaten wurden 67 Todesfälle (37 %) im OFA+FC-Arm und 69 Todesfälle (38 %) im FC-Arm berichtet. Die Werte für das Gesamtüberleben zeigten eine Hazard Ratio (HR) von 0,78 (56,4 Monate im OFA+FC-Arm gegenüber 45,8 Monate im FC-Arm; 95 %-KI: 0,56 – 1,09; $p = 0,1410$).

Refraktäre CLL

Arzerra wurde 223 Patienten mit refraktärer CLL als Monotherapie (Studie Hx-CD20-406) verabreicht. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Spanne: 41 bis 87 Jahre), die Mehrzahl war männlichen Geschlechts (73 %) und kaukasischer Abstammung (96 %). Die Patienten hatten im Median 5 Vortherapien erhalten, einschließlich Rituximab (57 %). Von diesen 223 Patienten waren 95 Patienten refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab (definiert anhand des Versagens, mindestens eine partielle Remission mit Fludarabin oder Alemtuzumab zu erzielen, oder des Fortschreitens der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis von Fludarabin oder Alemtuzumab). Zytogenetische Ausgangsdaten (FISH) sind von 209 Patienten verfügbar. 36 Patienten wiesen einen normalen Karyotyp auf, bei 174 Patienten wurden chromosomale Aberrationen gefunden; 47 Patienten wiesen eine 17p-Deletion auf, 73 Patienten eine 11q-Deletion, 23 Patienten eine Trisomie 12q und 31 Patienten eine 13q-Deletion als einzige Aberration.

Die Gesamtansprechrate betrug 49 % bei Fludarabin- und Alemtuzumab-refraktären Patienten (siehe Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten der Studie in Tabelle 3). Patienten, die eine vorangegangene Rituximab-Therapie, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, erhalten hatten, sprachen auf die Behandlung mit Arzerra mit einer ähnlichen Häufigkeit an wie die Patienten, die keine vorangegangene Rituximab-Therapie erhalten hatten.

Tabelle 3 Zusammenfassung des Ansprechens auf Arzerra bei Patienten mit refraktärer CLL

(Primärer) Endpunkt ¹	Auf Fludarabin und Alemtuzumab refraktäre Patienten n = 95
Gesamtansprechrate Ansprechen, n (%) 95,3 %-KI (%)	47 (49) 39; 60
Ansprechrate bei Patienten mit vorangegangener Rituximab-Therapie Ansprechen, n (%) 95 %-KI (%)	25/56 (45) 31; 59
Ansprechrate bei Patienten mit chromosomalen Anomalitäten 17p-Deletion Ansprechen, n (%) 95 %-KI (%) 11p-Deletion Ansprechen, n (%) 95 %-KI (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Medianes Gesamtüberleben Monate 95 %-KI	13,9 9,9; 18,6
Progressionsfreies Überleben Monate 95 %-KI	4,6 3,9; 6,3
Mediane Dauer des Ansprechens Monate 95 %-KI	5,5 3,7; 7,2
Mediane Zeitdauer bis zur nächsten CLL-Therapie Monate 95 %-KI	8,5 7,2; 9,9
¹ Das Gesamtansprechen wurde durch einen unabhängigen Ausschuss zur Beurteilung des Ansprechens nach den Richtlinien der 1996iger NCI-WG-Leitlinien für CLL bewertet.	

Verbesserungen wurden auch in einzelnen Komponenten der NCI-WG-Ansprechkriterien gezeigt. Diese beinhalteten mit konstitutionellen Symptomen, Lymphadenopathie, Organomegalie oder Zytopenien assoziierte Verbesserungen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Zusammenfassung der klinischen Verbesserungen mit einer Minstdauer von 2 Monaten bei refraktären Patienten mit Anomalitäten zu Behandlungsbeginn

Wirksamkeitsendpunkt oder hämatologischer Parameter ^a	Patienten mit Nutzen/Patienten mit Anomalitäten zu Behandlungsbeginn (%)
	Auf Fludarabin und Alemtuzumab refraktäre Patienten
Lymphozytenzahl ≥ 50 % Abfall Normalisierung ($\leq 4 \times 10^9/l$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Vollständige Rückbildung der konstitutionellen Symptome ^b	21/47 (45)
Lymphadenopathie ^c ≥ 50%ige Verbesserung Vollständige Rückbildung	51/88 (58) 17/88 (19)
Splenomegalie ≥ 50%ige Verbesserung Vollständige Rückbildung	27/47 (57) 23/47 (49)
Hepatomegalie ≥ 50%ige Verbesserung Vollständige Rückbildung	14/24 (58) 11/24 (46)
Hämoglobin-Ausgangswert < 11 g/dl bis > 11 g/dl nach Ausgangswert	12/49 (24)
Ausgangs-Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ bis > 50%iger Anstieg oder > $100 \times 10^9/l$ nach Ausgangswert	19/50 (38)
Neutrophilen-Ausgangswert < $1 \times 10^9/l$ bis > $1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Patientenvisiten vom Tag der ersten Transfusion, Behandlung mit Erythropoetin oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren wurden ausgeschlossen. Bei Patienten mit fehlenden Ausgangswerten wurden stattdessen die letzten Voruntersuchungs-/unplanmäßigen Daten genommen. ^b Eine vollständige Rückbildung konstitutioneller Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Fatigue, Gewichtsverlust) ist definiert als Vorhandensein beliebiger Symptome vor Beginn der Behandlung, gefolgt vom Verschwinden aller Symptome. ^c Lymphadenopathien, gemessen anhand der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD), wurde mittels physikalischer Untersuchung bestimmt.	

Ferner wurde Arzerra einer Gruppe von Patienten (n = 112) mit deutlicher Lymphknotenvergrößerung (definiert als Vorhandensein mindestens eines Lymphknotens > 5 cm) gegeben, die ebenfalls Fludarabin-refraktär waren. Die Gesamt-Ansprechrate in dieser Gruppe betrug 43 % (95,3 %-KI: 33; 53). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,5 Monate (95 %-KI: 4,6; 6,4) und das mediane Gesamtüberleben 17,4 Monate (95 %-KI: 15,0; 24,0). Bei Patienten mit vorausgegangener Rituximab-Therapie betrug die Ansprechrate 38 % (95 %-KI: 23 %; 61 %). Auch bei diesen Patienten trat bezogen auf die Wirksamkeitsendpunkte und hämatologischen Parameter eine vergleichbare klinische Besserung auf wie bei Patienten, die sowohl Fludarabin- als auch Alemtuzumab-refraktär waren.

Zusätzlich wurde eine Gruppe von Patienten (n = 16), die Fludarabin nicht vertragen hatten/für Fludarabin nicht geeignet waren und/oder die eine Behandlung mit Alemtuzumab nicht vertragen hatten, mit Arzerra behandelt. Die Gesamt-Ansprechrate in dieser Gruppe betrug 63 % (95,3 %-KI: 35; 85).

Eine offene zweiarmige randomisierte Studie (OMB114242) wurde zum Vergleich der Monotherapie mit Arzerra (n = 79) gegen eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (n = 43) bei Patienten (n = 122) mit Fludarabin-refraktärer „bulky“ CLL nach Versagen mindestens 2 vorausgegangener Therapien durchgeführt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunkts PFS nach Einschätzung eines unabhängigen Begutachtungsausschusses (5,4 vs. 3,6 Monate, HR = 0,79, p = 0,27) gefunden. Das PFS im Arzerra-Monotherapie-Arm war vergleichbar mit den in der Studie Hx-CD20-406 beobachteten Ergebnissen.

Eine Dosis-Findungs-Studie (Hx-CD20-402) wurde an 33 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL durchgeführt. Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre (Spanne: 27 bis 82 Jahre), die Mehrzahl war männlichen Geschlechts (58 %) und alle waren kaukasischer Abstammung. Die Behandlung mit Arzerra (wenn als 4 Infusionen in wöchentlichen Abständen gegeben) führte zu einer objektiven Ansprechrate von 50 % in der höchsten Dosis-Gruppe (erste Dosis: 500 mg; zweite, dritte und vierte Dosis: 2.000 mg) und beinhaltete 12 partielle Remissionen und eine partielle noduläre Remission. In der höchsten Dosis-Gruppe betrug die mediane Zeit bis zur Progression 15,6 Wochen (95 %-KI: 15; 22,6) in der gesamten analysierten Population, und 23 Wochen (KI: 20; 31) bei ansprechenden Patienten. Die Dauer des Ansprechens betrug 16 Wochen (KI: 13; 19) und die Zeit bis zur nächsten CLL-Therapie 52,4 Wochen (KI: 36,9 - nicht abschätzbar).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Arzerra eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation chronische lymphatische Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt war die Pharmakokinetik von Ofatumumab über alle Indikationen hinweg konsistent, unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid oder mit Chlorambucil verabreicht wurde. Ofatumumab wies eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf, die mit der über die Zeit abnehmenden Clearance zusammenhängt.

Resorption

Arzerra wird als intravenöse Infusion verabreicht; daher sind Daten zur Resorption nicht zutreffend.

Verteilung

Ofatumumab besitzt ein kleines Verteilungsvolumen, wobei die mittleren Vss-Werte über die Studien, Dosis-Stufen und Zahl der Infusionen hinweg zwischen 1,7 und 8,1 l schwanken.

Biotransformation

Ofatumumab ist ein Protein, für das der zu erwartende Stoffwechselweg im Abbau zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren durch ubiquitär vorkommende proteolytische Enzyme besteht. Klassische Biotransformationsstudien wurden nicht durchgeführt.

Elimination

Ofatumumab wird auf zweierlei Wegen eliminiert: ein zielunabhängiger Weg wie bei anderen IgG-Molekülen und ein zielvermittelter Weg, der in Zusammenhang mit der Bindung an B-Zellen steht. Nach der ersten Ofatumumab-Infusion trat eine schnelle und anhaltende Depletion von CD20⁺-B-Zellen auf, die eine verringerte Zahl von CD20⁺-Zellen für die Bindung weiterer Antikörper bei den nachfolgenden Infusionen hinterließ. Als Ergebnis waren die Clearance-Werte von Ofatumumab nach späteren Infusionen im Vergleich zur ersten Infusion geringer und die Halbwertszeiten signifikant verlängert; bei wöchentlichen Infusionen stiegen die AUC- und C_{max}-Werte stärker an als auf Basis der nach den Daten der Erstinfusion zu erwarteten Akkumulation.

Die wichtigsten Pharmakokinetik-Parameter von Ofatumumab als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Pharmakokinetik-Parameter von Ofatumumab (geometrisches Mittel)

Population (Behandlung)	Dosierungsschema	Zyklus ⁽¹⁾	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg*h/ml)	CL (ml/h)	t _½ (Tage)
Refraktäre CLL (Ofatumumab)	1. Infusion (300 mg)	Zyklus 1	61,4			
	2.000 mg: 8 wöchentliche Infusionen, gefolgt von 4 monatlichen Infusionen	12. Dosis	827	166.000	12,1	11,5
Nicht vorbehandelte Patienten (Ofatumumab + Chlorambucil)	1. Infusion (300 mg)	Zyklus 1	51,8	2.620		
	1.000 mg monatliche Infusionen	Zyklus 4	285	65.100	15,4	18,5
Rezidierte CLL (Ofatumumab + FC)	1. Infusion (300 mg)	Zyklus 1	61,4	3.560		
	1.000 mg am 8. Tag von Zyklus 1, gefolgt von monatlichen Infusionen à 1.000 mg	Zyklus 4	313	89.100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Zyklus, für den in dieser Tabelle die Pharmakokinetik-Parameter dargestellt sind.

C_{max}: maximale Ofatumumab-Konzentration am Ende einer Infusion, AUC: Exposition gegenüber Ofatumumab über einen Dosierungszeitraum hinweg, CL: Ofatumumab-Clearance nach mehrfachen Dosen, t_½: terminale Halbwertszeit

Die Zahlen wurden auf drei signifikante Stellen gerundet.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In einer populationskinetischen Analyse bei Patienten im Alter von 21 bis 87 Jahren wurde über die Studien hinweg gefunden, dass das Alter keinen signifikanten Faktor für die Pharmakokinetik von Ofatumumab darstellt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen vor.

Geschlecht

In einer Populationsanalyse über die Studien hinweg hatte das Geschlecht einen mäßigen (12 %) Einfluss auf das zentrale Verteilungsvolumen von Ofatumumab, wobei höhere $C_{\max}$ - und AUC-Werte bei weiblichen Patienten beobachtet wurden (in dieser Analyse waren 48 % der Patienten weiblich und 52 % männlich); diese Effekte wurden als klinisch nicht relevant eingestuft, eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörungen

In einer Populationsanalyse bei Patienten mit einer berechneten Ausgangs-Kreatinin-Clearance zwischen 26 und 287 ml/min über die Studien hinweg wurde gefunden, dass die berechnete Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung keinen signifikanten Faktor für die Pharmakokinetik von Ofatumumab darstellt. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen begrenzte pharmakokinetische Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung der Auswirkung von Leberfunktionsstörungen durchgeführt. IgG1-Moleküle wie Ofatumumab werden durch ubiquitär vorkommende proteolytische Enzyme abgebaut, deren Vorkommen nicht auf das Lebergewebe beschränkt ist; deshalb ist es unwahrscheinlich, dass die Leberfunktion einen Einfluss auf die Elimination von Ofatumumab hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

Die intravenöse und subkutane Verabreichung an Affen führte zu der erwarteten Depletion der peripheren B-Zellen und der B-Zellen im lymphatischen Gewebe ohne damit assoziierte toxikologische Befunde. Wie erwartet wurde eine Verminderung der über IgG vermittelten Immunantwort auf Keyhole-Limpet-Hämocyanin beobachtet, es wurde aber kein Einfluss auf verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden. Bei wenigen Tieren trat eine verstärkte Zerstörung der roten Blutkörperchen auf, vermutlich als Folge von gegen den Wirkstoff gerichteten Affen-Antikörpern, die die roten Blutkörperchen umhüllten. Ein bei diesen Affen beobachteter dementsprechender Anstieg der Retikulozytenzahl deutet auf eine regenerative Antwort im Knochenmark hin.

Nach intravenöser Verabreichung von 100 mg/kg Ofatumumab einmal wöchentlich an trächtigen Javaneraffen an den Tagen 20 bis 50 der Gestation wurden keine maternale oder fetale Toxizität oder Teratogenität gefunden. Am Ende der Organogenese (Tag 48 der Gestation) entsprach die Exposition von Ofatumumab (AUC_{inf}) dem 0,46- bis 3,6-Fachen der Exposition beim Menschen nach der achten Infusion der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 2.000 mg. Am Tag 100 der Gestation wurde in Übereinstimmung mit der pharmakologischen Wirkung von Ofatumumab eine B-Zell-Depletion im fetalen Nabelschnurblut und in der fetalen Milz beobachtet. Das Gewicht der Milz verminderte sich im Vergleich zu den Kontrollwerten um etwa 15 % in der Gruppe, die eine geringe Dosis erhielt, und um etwa 30 % in der Gruppe, die eine hohe Dosis erhielt. Untersuchungen zur prä- und postnatalen Entwicklung wurden nicht durchgeführt. Eine postnatale Besserung konnte daher nicht gezeigt werden.

Da Ofatumumab ein monoklonaler Antikörper ist, wurden mit Ofatumumab keine Untersuchungen zur Genotoxizität und Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin
Essigsäure, Natriumsalz (E262)
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E433)
Edetinsäure, Dinatriumsalz (E386)
Salzsäure (E507) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche
3 Jahre.

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusion wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur (weniger als 25 °C) gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumversiegelung, die 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.

Arzerra ist in Packungen mit 3 Durchstechflaschen erhältlich.

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumversiegelung, die 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.

Arzerra ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verdünnung

Da Arzerra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kein Konservierungsmittel enthält, sollte die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die verdünnte Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung verwendet werden. Nicht verbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

Vor Verdünnung von Arzerra

Überprüfung des Arzerra-Konzentrats vor der Verdünnung auf Teilchen und Verfärbung. Ofatumumab sollte eine farblose bis schwachgelbe Lösung sein. Bei Verfärbung darf das Arzerra-Konzentrat nicht verwendet werden.

Zur Überprüfung darf die Durchstechflasche mit Ofatumumab nicht geschüttelt werden.

Wie ist die Infusionslösung zu verdünnen?

Das Arzerra-Konzentrat muss mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion vor der Anwendung steril verdünnt werden.

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

300 mg Dosis: Es sind 3 Durchstechflaschen zu verwenden (gesamt 15 ml, 5 ml pro Durchstechflasche)

- Vor der Anwendung sind 15 ml von einem 1.000 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion zu entnehmen und zu verwerfen;
- Von jeder der 3 Durchstechflaschen sind 5 ml des Ofatumumab-Konzentrats zu entnehmen und in den 1.000 ml-Infusionsbeutel zu injizieren;
- Nicht schütteln; Mischen der verdünnten Lösung durch behutsames Umdrehen des Beutels.

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1.000 mg Dosis: Es ist 1 Durchstechflasche zu verwenden (gesamt 50 ml, 50 ml pro Durchstechflasche)

- Vor der Anwendung sind 50 ml von einem 1.000 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion zu entnehmen und zu verwerfen;
- Von der Durchstechflasche sind 50 ml des Ofatumumab-Konzentrats zu entnehmen und in den 1.000 ml-Infusionsbeutel zu injizieren;
- Nicht schütteln; Mischen der verdünnten Lösung durch behutsames Umdrehen des Beutels.

2.000 mg Dosis: Es sind 2 Durchstechflaschen zu verwenden (gesamt 100 ml, 50 ml pro Durchstechflasche)

- Vor der Anwendung sind 100 ml von einem 1.000 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion zu entnehmen und zu verwerfen;
- Von jeder der 2 Durchstechflaschen sind 50 ml des Ofatumumab-Konzentrats zu entnehmen und in den 1.000 ml-Infusionsbeutel zu injizieren;
- Nicht schütteln; Mischen der verdünnten Lösung durch behutsames Umdrehen des Beutels.

Wie ist die verdünnte Lösung zu verabreichen?

Arzerra darf nicht als intravenöse Stoßinjektion oder Bolus verabreicht werden. Die Verabreichung sollte über eine intravenöse Infusionspumpe erfolgen.

Die Infusion muss innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung abgeschlossen sein. Nicht verbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

Arzerra darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder mit anderen Arzneimitteln oder intravenös zu verabreichenden Lösungen in einer Infusion verabreicht werden. Um dies zu vermeiden, müssen Infusionsschläuche vor und nach der Verabreichung von Ofatumumab mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion ausgespült werden.

Nicht vorbehandelte CLL und rezidierte CLL

Die erste Infusion soll über 4,5 Stunden (siehe Abschnitt 4.2) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden:

Wenn die erste Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, sollten die verbleibenden 1.000 mg-Infusionen über 4 Stunden (siehe Abschnitt 4.2) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden. Bei Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, nachdem der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat, erneut begonnen werden (nähere Informationen siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsschema

Zeit nach Beginn der Infusion (Minuten)	Infusion 1	Nachfolgende Infusionen*
	Infusionsrate (ml/h)	Infusionsrate (ml/h)
0 - 30	12	25
31 - 60	25	50
61 - 90	50	100
91 - 120	100	200
121 - 150	200	400
151 - 180	300	400
180+	400	400

*Wenn die vorangegangene Infusion ohne Auftreten von schwerwiegenden infusionsbedingten Nebenwirkungen beendet wurde. Wenn irgendwelche infusionsbedingten Nebenwirkungen beobachtet werden, sollte die Infusion unterbrochen und erneut begonnen werden, sobald der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Refraktäre CLL

Die erste und zweite Infusion soll über 6,5 Stunden (siehe Abschnitt 4.2) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden:

Wenn die zweite Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, sollten die verbleibenden Infusionen (3 bis 12) über 4 Stunden (siehe Abschnitt 4.2) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden. Bei Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, nachdem der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat, erneut begonnen werden (nähere Informationen siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsschema

Zeit nach Beginn der Infusion (Minuten)	Infusionen 1 und 2	Infusionen 3* bis 12
	Infusionsrate (ml/h)	Infusionsrate (ml/h)
0 - 30	12	25
31 - 60	25	50
61 - 90	50	100
91 - 120	100	200
121+	200	400

*Wenn die zweite Infusion ohne Auftreten von schwerwiegenden infusionsbedingten Nebenwirkungen beendet wurde. Wenn irgendwelche infusionsbedingten Nebenwirkungen beobachtet werden, sollte die Infusion unterbrochen und erneut begonnen werden, sobald der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn eine Nebenwirkung beobachtet wird, sollte die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

EU/1/10/625/001

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

EU/1/10/625/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Glaxo Operations UK Ltd
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8D
Vereinigtes Königreich

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ofatumumab

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 20 mg Ofatumumab.
Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Ofatumumab in 5 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Arginin; Essigsäure, Natriumsalz (E262); Natriumchlorid; Polysorbat 80 (E433); Edetinsäure, Dinatriumsalz (E386); Salzsäure (E507); Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

100 mg/5 ml

3 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/625/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Arzerra 100 mg steriles Konzentrat
Ofatumumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ofatumumab

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 20 mg Ofatumumab.
Jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Ofatumumab in 50 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Arginin; Essigsäure, Natriumsalz (E262); Natriumchlorid; Polysorbat 80 (E433); Edetinsäure, Dinatriumsalz (E386); Salzsäure (E507); Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

1.000 mg/50 ml

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/625/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Arzerra 1.000 mg steriles Konzentrat
Ofatumumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1.000 mg/50 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ofatumumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Arzerra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Arzerra verabreicht wird?
3. Wie wird Arzerra verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Arzerra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Arzerra und wofür wird es angewendet?

Arzerra enthält Ofatumumab, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden, gehört.

Arzerra wird zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) angewendet. CLL ist eine Krebserkrankung des Blutes, die eine Art von weißen Blutkörperchen, genannt Lymphozyten, betrifft. Die Lymphozyten vermehren sich zu schnell und leben zu lange, so dass zu viele von ihnen in Ihrem Blut zirkulieren. Diese Erkrankung kann auch andere Organe in Ihrem Körper beeinträchtigen. Der Antikörper in Arzerra erkennt eine Substanz auf der Oberfläche der Lymphozyten und bewirkt, dass die Lymphozyten absterben.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Arzerra verabreicht wird?

Ihnen darf Arzerra nicht verabreicht werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Ofatumumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Arzerra verabreicht wird,

- wenn Sie **Probleme mit dem Herzen** gehabt haben,
- wenn Sie an einer **Erkrankung der Lunge** leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft. Möglicherweise werden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden müssen, während Sie mit Arzerra behandelt werden.

Ihr Arzt wird den Gehalt an Elektrolyten, wie zum Beispiel Magnesium und Kalium, in Ihrem Blut vor und während Ihrer Behandlung mit Arzerra überprüfen. Es kann sein, dass Ihr Arzt Sie behandelt, wenn eine Störung des Elektrolythaushalts festgestellt wird.

Impfungen und Arzerra

Wenn Sie irgendwelche Impfungen erhalten, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder die Person, die Ihnen die Impfung verabreicht, dass Sie mit Arzerra behandelt werden. Ihre Immunantwort auf den Impfstoff kann abgeschwächt werden und Sie könnten so nicht voll geschützt sein.

Hepatitis B

Sie müssen auf eine Hepatitis B (eine Lebererkrankung) getestet werden, bevor die Behandlung mit Arzerra begonnen wird. Wenn Sie schon einmal eine Hepatitis B gehabt haben, kann Arzerra eine erneute Aktivierung Ihrer Hepatitis B verursachen. Ihr Arzt kann Sie mit einem geeigneten antiviralen Arzneimittel behandeln, um dies zu verhindern.

Wenn Sie eine Hepatitis B haben oder schon einmal gehabt haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Ihnen Arzerra verabreicht wird.

Infusionsreaktionen

Diese Art von Arzneimitteln (monoklonale Antikörper) kann Infusionsreaktionen auslösen, wenn sie in den Körper injiziert wird. Ihnen werden Arzneimittel wie Antihistaminika, Kortikosteroide oder schmerzstillende Arzneimittel gegeben werden, um jegliche Reaktion abzumildern. Siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Wenn Sie glauben, dass Sie eine solche Reaktion vorher hatten, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor er Ihnen Arzerra verabreicht.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Über eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), eine ernsthafte und lebensbedrohliche Erkrankung des Gehirns, wurde bei Arzneimitteln wie Arzerra berichtet.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie an Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen, Schwierigkeiten beim Gehen oder Sehstörungen leiden. Sollten Sie diese Symptome auch bereits vor Beginn der Behandlung mit Arzerra gehabt haben, **informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich** über jegliche Veränderungen dieser Symptome.

Darmverschluss

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eine Darmverstopfung, einen geschwollenen Bauch oder Bauchschmerzen bemerken. Diese könnten Symptome eines Verschlusses Ihres Darms sein, vor allem in einem frühen Stadium Ihrer Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Es ist nicht bekannt, ob Arzerra bei Kindern und Jugendlichen wirkt. Daher wird Arzerra bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Anwendung von Arzerra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Arzerra wird üblicherweise nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen.

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Während der Schwangerschaft wird Ihr Arzt den Nutzen einer Behandlung mit Arzerra für Sie gegen das Risiko für Ihr Kind abwägen.
- Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie mit Arzerra behandelt werden und für 12 Monate nach der letzten Gabe von Arzerra. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie beabsichtigen nach diesem Zeitraum schwanger zu werden.

- Sollten Sie während der Behandlung mit Arzerra schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Arzerra in die Muttermilch übergehen. Während der Behandlung mit Arzerra und für 12 Monate nach der letzten Dosis wird das Stillen nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Arzerra Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

Arzerra enthält Natrium

Arzerra enthält 34,8 mg Natrium pro 300 mg Dosis, 116 mg Natrium pro 1.000 mg Dosis und 232 mg Natrium pro 2.000 mg Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie wird Arzerra verabreicht?

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Arzerra haben, wenden Sie sich an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, der/das Ihnen die Infusion verabreicht.

Die übliche Dosis

Die übliche Dosis von Arzerra beträgt für die erste Infusion 300 mg. Diese Dosis wird für die verbleibenden Infusionen erhöht, üblicherweise auf 1.000 mg oder 2.000 mg.

Wie ist Arzerra anzuwenden?

Arzerra wird direkt in eine Vene (intravenös) in Form einer Infusion (als Tropf) über mehrere Stunden verabreicht.

Wenn Sie bisher nicht wegen einer CLL behandelt worden sind, werden Sie im Verlauf der Behandlung maximal 13 Infusionen erhalten. Ihnen wird eine erste Infusion gegeben werden, gefolgt von einer zweiten Infusion 7 Tage später. Die verbleibenden Infusionen werden dann einmal monatlich über bis zu 11 Monate gegeben.

Wenn Sie bereits wegen einer CLL behandelt worden sind, aber Ihre Krankheit erneut auftritt, werden Sie im Verlauf der Behandlung maximal 7 Infusionen erhalten. Ihnen wird eine erste Infusion gegeben werden, gefolgt von einer zweiten Infusion 7 Tage später. Die verbleibenden Infusionen werden dann einmal monatlich über bis zu 6 Monate gegeben.

Wenn Sie schon wegen einer CLL behandelt worden sind, werden Sie im Verlauf der Behandlung üblicherweise 12 Infusionen erhalten. Ihnen wird einmal wöchentlich eine Infusion über acht Wochen gegeben werden. Anschließend folgt eine Pause von vier bis fünf Wochen. Die verbleibenden Infusionen werden dann einmal monatlich über vier Monate gegeben.

Arzneimittel, die vor jeder Infusion gegeben werden

Vor jeder Infusion von Arzerra werden Sie eine **Prämedikation** erhalten – das sind Arzneimittel, die helfen, jegliche Infusionsreaktion abzumildern. Diese können Antihistaminika, Kortikosteroide und schmerzstillende Arzneimittel beinhalten. Sie werden engmaschig auf solche Reaktion hin überwacht und gegebenenfalls behandelt werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Diese Art von Arzneimitteln (monoklonale Antikörper) kann infusionsbedingte Reaktionen auslösen, die gelegentlich schwer sind und tödlich verlaufen können. Diese können mit höherer Wahrscheinlichkeit während der ersten Infusion auftreten.

Sehr häufige Symptome einer infusionsbedingten Reaktion (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Fieber
- Hautausschlag
- Atemnot, Husten
- Durchfall
- Kraftlosigkeit

Häufige Symptome einer infusionsbedingten Reaktion (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Allergische, teilweise schwerwiegende Reaktionen, die Symptome umfassen, wie erhebener und juckender Ausschlag (Nesselausschlag), Schwellung des Gesichts oder des Mundes (Angioödem), welche Atemschwierigkeiten und Kollaps verursacht
- Atemschwierigkeiten, Kurzatmigkeit, Enge in der Brust, Husten
- niedriger Blutdruck (kann beim Aufstehen Benommenheit verursachen)
- Hautrötung
- übermäßiges Schwitzen
- Zittern oder Frösteln
- schneller Herzschlag
- Kopfschmerzen
- Rückenschmerzen
- Bluthochdruck
- Schmerz oder Reizung im Hals
- verstopfte Nase.

Gelegentliche Symptome einer infusionsbedingten Reaktion (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock, die Symptome umfasst, wie Atemnot oder Atemschwierigkeiten, Keuchen oder Husten, Benommenheit, Schwindel, Veränderungen der Bewusstseinssebene, niedriger Blutdruck, mit oder ohne mildem generalisiertem Juckreiz, Hautrötung, Anschwellen des Gesichts und/oder des Halses, blaue Verfärbung der Lippen, der Zunge oder der Haut
- Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem), die Atemnot auslösen kann
- langsamer Herzschlag
- blaue Verfärbung der Lippen und der Gliedmaßen (mögliche Symptome einer Sauerstoffunterversorgung).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Sonstige mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre aufgrund von Infektionen
- Fieber, Husten, Atemschwierigkeiten, Keuchen, mögliche Symptome von Infektionen der Lunge oder der Atemwege (Respirationstrakt), einschließlich Lungenentzündung
- Halsschmerzen, Druckgefühl oder Schmerzen in Wangen und Stirn, Infektionen der Ohren, der Nase oder des Halses.

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
- niedrige Werte roter Blutkörperchen (Anämie).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Fieber oder alternativ sehr niedrige Körpertemperatur, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder schnelles Atmen, Zittern, Schüttelfrost, Verwirrtheit, Schwindel, verringertes Wasserlassen und schneller Puls (mögliche Symptome einer Infektion im Blut)
- Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen, übersteigerter Harndrang, Harnwegsinfektionen
- Gürtelrose, Fieberbläschen (mögliche Symptome einer Herpes-Virus-Infektion, die möglicherweise schwerwiegend sein kann).

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- niedrige Zahl an Blutplättchen (Zellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind).

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

- Blockade im Darm, die Sie als Bauchschmerzen fühlen können.
 - Wenn Sie anhaltende Bauchschmerzen haben, **suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.**
- Gelbfärbung der Haut und der Augen, Übelkeit, Appetitverlust, dunkler Urin (mögliche Symptome einer Hepatitis-B-Infektion oder -Reaktivierung)
- Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen, Schwierigkeiten beim Gehen oder Sehstörungen (mögliche Symptome einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie)
- Anstiege des Kaliums, Phosphats und der Harnsäure im Blut, die zu Nierenproblemen führen können (Tumorlysesyndrom).

Die Symptome dieses Zustands beinhalten:

- geringere Harnproduktion als normal
- Muskelkrämpfe.

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Gelegentliche Nebenwirkungen, die bei Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Probleme mit der Blutgerinnung
- Versagen des Knochenmarks, genügend rote oder weiße Blutkörperchen herzustellen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Arzerra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Durchstechflaschenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die verdünnte Infusionslösung zwischen 2 °C und 8 °C lagern und innerhalb von 24 Stunden verbrauchen. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist 24 Stunden nach Herstellung zu verwerfen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Arzerra enthält

- Der Wirkstoff ist Ofatumumab. Ein ml des Konzentrats enthält 20 mg Ofatumumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Arginin; Essigsäure, Natriumsalz (E262); Natriumchlorid; Polysorbat 80 (E433); Edetsäure, Dinatriumsalz (E386); Salzsäure (E507) (zur pH-Einstellung); Wasser für Injektionszwecke (siehe „Arzerra enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie Arzerra aussieht und Inhalt der Packung

Arzerra ist ein farbloses bis schwachgelbes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Arzerra 100 mg ist in einer Packung, die 3 Durchstechflaschen enthält, verfügbar. Jede Durchstechflasche aus Glas ist mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung verschlossen und enthält 5 ml des Konzentrats (100 mg Ofatumumab).

Arzerra 1.000 mg ist in einer Packung, die 1 Durchstechflasche enthält, verfügbar. Jede Durchstechflasche aus Glas ist mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung verschlossen und enthält 50 ml des Konzentrats (1.000 mg Ofatumumab).

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Vereinigtes Königreich
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Vereinigtes Königreich
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

1) Vor Verdünnung von Arzerra

Überprüfung des Arzerra-Konzentrats vor der Verdünnung auf Teilchen und Verfärbung. Ofatumumab sollte eine farblose bis schwachgelbe Lösung sein. Bei Verfärbung darf das Arzerra-Konzentrat nicht verwendet werden.

Zur Überprüfung darf die Durchstechflasche mit Ofatumumab nicht geschüttelt werden.

2) Wie ist die Infusionslösung zu verdünnen?

Das Arzerra-Konzentrat muss mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion vor der Anwendung steril verdünnt werden.

300 mg Dosis – Es sind drei Durchstechflaschen mit 100 mg/5 ml zu verwenden (gesamt 15 ml, 5 ml pro Durchstechflasche):

- Vor der Anwendung sind 15 ml von einem 1.000 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion zu entnehmen und zu verwerfen;
- Von jeder der drei Durchstechflaschen mit 100 mg sind 5 ml des Ofatumumab-Konzentrats zu entnehmen und in den 1.000 ml-Infusionsbeutel zu injizieren;
- Nicht schütteln; Mischen der verdünnten Lösung durch behutsames Umdrehen des Beutels.

1.000 mg Dosis – Es ist eine Durchstechflasche mit 1.000 mg/50 ml zu verwenden (gesamt 50 ml, 50 ml pro Durchstechflasche):

- Vor der Anwendung sind 50 ml von einem 1.000 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion zu entnehmen und zu verwerfen;
- Von der Durchstechflasche mit 1.000 mg sind 50 ml des Ofatumumab-Konzentrats zu entnehmen und in den 1.000 ml-Infusionsbeutel zu injizieren;
- Nicht schütteln; Mischen der verdünnten Lösung durch behutsames Umdrehen des Beutels.

2.000 mg Dosis – Es sind zwei Durchstechflaschen mit 1.000 mg/50 ml zu verwenden (gesamt 100 ml, 50 ml pro Durchstechflasche):

- Vor der Anwendung sind 100 ml von einem 1.000 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion zu entnehmen und zu verwerfen;
- Von jeder der zwei Durchstechflaschen mit 1.000 mg sind 50 ml des Ofatumumab-Konzentrats zu entnehmen und in den 1.000 ml-Infusionsbeutel zu injizieren;
- Nicht schütteln; Mischen der verdünnten Lösung durch behutsames Umdrehen des Beutels.

3) Wie ist die verdünnte Lösung zu verabreichen?

Arzerra darf nicht als intravenöse Stoßinjektion oder Bolus verabreicht werden. Die Verabreichung sollte über eine intravenöse Infusionspumpe erfolgen.

Die Infusion muss innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung abgeschlossen sein. Nicht verbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

Arzerra darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder mit anderen Arzneimitteln oder intravenös zu verabreichenden Lösungen in einer Infusion verabreicht werden. Um dies zu vermeiden, müssen Infusionsschläuche vor und nach der Verabreichung von Ofatumumab mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion ausgespült werden.

Nicht vorbehandelte CLL und rezidierte CLL:

Die erste Infusion soll über 4,5 Stunden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden:

Wenn die erste Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, sollten die verbleibenden 1.000 mg-Infusionen über 4 Stunden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden. Bei Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, nachdem der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat, erneut begonnen werden (nähere Informationen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Infusionsschema

Zeit nach Beginn der Infusion (Minuten)	Infusion 1	Nachfolgende Infusionen*
	Infusionsrate (ml/h)	Infusionsrate (ml/h)
0 - 30	12	25
31 - 60	25	50
61 - 90	50	100
91 - 120	100	200
121 - 150	200	400
151 - 180	300	400
180+	400	400

*Wenn die vorangegangene Infusion ohne Auftreten von schwerwiegenden infusionsbedingten Nebenwirkungen beendet wurde. Wenn irgendwelche infusionsbedingten Nebenwirkungen beobachtet werden, sollte die Infusion unterbrochen und erneut begonnen werden, sobald der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Refraktäre CLL:

Die erste und zweite Infusion soll über 6,5 Stunden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden:

Wenn die zweite Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, sollten die verbleibenden Infusionen (3 bis 12) über 4 Stunden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden. Bei Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, nachdem der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat, erneut begonnen werden (nähere Informationen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Infusionsschema

Zeit nach Beginn der Infusion (Minuten)	Infusionen 1 und 2	Infusionen 3 bis 12*
	Infusionsrate (ml/h)	Infusionsrate (ml/h)
0 - 30	12	25
31 - 60	25	50
61 - 90	50	100
91 - 120	100	200
121+	200	400

*Wenn die zweite Infusion ohne Auftreten von schwerwiegenden infusionsbedingten Nebenwirkungen beendet wurde. Wenn irgendwelche infusionsbedingten Nebenwirkungen beobachtet werden, sollte die Infusion unterbrochen und erneut begonnen werden, sobald der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.