

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzerra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ein ml des Konzentrats enthält 20 mg Ofatumumab.
Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Ofatumumab in 5 ml.

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ein ml des Konzentrats enthält 20 mg Ofatumumab.
Jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Ofatumumab in 50 ml.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Diese Arzneimittel enthalten 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 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.

Refraktäre CLL:
Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von 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 von Infusionsreaktionen einschließlich eines Zytokin-Freisetzungssyndroms hin überwacht werden, insbesondere während der ersten Infusion.

wacht werden, insbesondere während der ersten Infusion.

Prämedikation

Eine Prämedikation des Patienten sollte immer 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Infusion von Arzerra nach folgenden Dosierungsschemata erfolgen:

Nicht vorbehandelte CLL:

- 1.000 mg Paracetamol (Acetaminophen) oral (oder Äquivalent) plus
- ein Antihistaminikum (50 mg Diphenhydramin oder 10 mg Cetirizin oder Äquivalent) oral oder intravenös, plus
- ein Kortikosteroid (50 mg Prednisolon oder Äquivalent) intravenös.

Wenn der Patient nach der ersten und zweiten Infusion keine schwerwiegende Nebenwirkung zeigt, kann nach Ermessen des Arztes das in der Prämedikation angewendete Kortikosteroid für die nachfolgenden Infusionen entweder reduziert werden oder entfallen.

Refraktäre CLL:

- 1.000 mg Paracetamol (Acetaminophen) oral (oder Äquivalent) plus
- ein Antihistaminikum (50 mg Diphenhydramin oder 10 mg Cetirizin oder Äquivalent) oral oder intravenös, plus
- ein Kortikosteroid (100 mg Prednisolon oder Äquivalent) intravenös.

Wenn die zweite wöchentliche Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, kann nach Ermessen des Arztes die Dosis des Kortikosteroids für die 3. bis einschließlich 8. Infusion reduziert werden. Vor der neunten Infusion (erste monatliche Infusion) sollten die Patienten die Prämedikation, wie oben beschrieben, in voller Dosis erhalten. Wenn die neunte Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, kann nach Ermessen des Arztes die Dosis des Kortikosteroids auf ein Äquivalent von 50 mg Prednisolon für die nachfolgenden Infusionen reduziert werden.

Dosierung

Nicht vorbehandelte CLL:

Das empfohlene Dosierungsschema beträgt 300 mg Ofatumumab am Tag 1 und nachfolgend eine Woche später 1.000 mg am Tag 8 (Zyklus 1), gefolgt von 1.000 mg jeweils am Tag 1 der nachfolgenden Zyklen, mindestens für 3 Zyklen, bis zum besten Ansprechen oder bis zu einem Maximum von 12 Zyklen (die Dauer jedes Zyklus beträgt 28 Tage).

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

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).

Nachfolgende Infusionen

Wenn die erste Infusion ohne schwerwiegende infusionsbedingte Nebenwirkungen beendet wurde, 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).

Refraktäre CLL:

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg für die erste Infusion und 2.000 mg für alle nachfolgenden Infusionen. Das Infusionschema beinhaltet 8 aufeinanderfolgende Infusionen im wöchentlichen Abstand, 4 bis 5 Wochen später gefolgt von 4 weiteren Infusionen in monatlichen Abständen (d.h. alle 4 Wochen).

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).

Nachfolgende Infusionen

Wenn die zweite Infusion ohne schwerwiegende infusionsbedingte Nebenwirkungen beendet wurde, können die verbleibenden Infusionen mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/h gestartet und sollten alle 30 Minuten erhöht werden bis maximal 400 ml/h (siehe Abschnitt 6.6).

Dosismodifikation und Re-Initiierung der Therapie bei infusionsbedingten Nebenwirkungen – bei Patienten mit nicht vorbehandelter oder refraktärer CLL.

Bei infusionsbedingten Nebenwirkungen aller Schweregrade sollte die Infusion unterbrochen werden. Die Behandlung kann nach Ermessen des behandelnden Arztes wieder aufgenommen werden. Die folgenden Anpassungen der Infusionsgeschwindigkeit können als Leitfaden dienen:

- Im Falle leichter bis mittelschwerer Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen und, nachdem der Zustand des Patienten sich 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 Erhöhung 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 für den Patienten kontinuierlich erhöht werden (dabei soll eine Erhöhung der Geschwindigkeit alle 30 Minuten nicht überschritten werden).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Arzerra wird bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten nicht empfohlen.

chender Daten zur Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bezogen auf das Alter 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

Infusionsreaktionen

Intravenös gegebenes Ofatumumab wurde mit Infusionsreaktionen in Verbindung gebracht. Diese Reaktionen können zu einer vorübergehenden Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung führen. Eine Prämedikation kann die Infusionsreaktionen abschwächen, diese können dennoch, vorwiegend während der ersten Infusion, auftreten. Infusionsreaktionen 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 schwerer Infusionsreaktionen muss die Infusion von Arzerra sofort unterbrochen und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsreaktionen treten häufiger am ersten Tag der 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 Ofatumumab engmaschig überwacht werden.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten mit CLL kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) bei Anwendung von Ofatumumab 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 Elektrolyststörungen, Überwachung der Nierenfunktion, Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalts und unterstützende Maßnahmen.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Bei CLL-Patienten, die eine zytotoxische Pharmakotherapie, einschließlich Ofatumumab, erhalten hatten, wurde über progressive multifokale Leukoenzephalopathien (PML) und Todesfälle 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 Behandlung mit Ofatumumab sollte wohl überlegt 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 msec 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 msec. 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.

Darmobstruktion

Über Darmobstruktionen 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 Ofatumumab-Therapie sollte das große Blutbild einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl in regelmäßigen Abständen, besonders häufig jedoch bei Patienten, die Zytopenien entwickeln, erhoben werden.

Natriumgehalt

Diese Arzneimittel enthalten 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. Ofatumumab hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Chlorambucil oder dessen wirksamen Metaboliten, Phenylethylsäurelost.

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofatumumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ofatumumab sollte nicht Schwangeren verabreicht werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter übersteigt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 12 Monate nach der letzten Behandlung mit Ofatumumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ofatumumab in die Muttermilch übergeht, jedoch werden humane IgG-Globuline in die Muttermilch se-

zerniert. 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 Ofatumumab 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 bei (nicht vorbehandelter und rezidivierter oder refraktärer) CLL basiert auf den Daten von 511 Patienten in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Diese umfassen 250 Patienten (mit rezidivierter oder refraktärer CLL), die mit Ofatumumab allein behandelt wurden, und 261 Patienten (mit nicht vorbehandelter CLL, die für eine Fludarabin-basierte Therapie nicht geeignet waren), die in Kombination mit einem alkylierenden Arzneimittel behandelt wurden.

Das Nebenwirkungsprofil von Ofatumumab bei Patienten mit Fludarabin-refraktärer „bulky“ CLL nach Versagen mindestens 2 vorausgegangener Therapien entsprach dem etablierten Gesamt-Sicherheitsprofil aus anderen CLL-Studien, wie in der Tabelle auf Seite 4 beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter Ofatumumab als Monotherapie oder in Kombination mit einem alkylierenden Arzneimittel bei Patienten mit nicht vorbehandelter und rezidivierter oder refraktärer CLL berichtet wurden, sind unten nach MedDRA-Organsystemklasse und Häufigkeit aufgelistet. Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$); 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 angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsreaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Ofatumumab in klinischen Studien erhalten hatten, waren infusionsbedingte Reaktionen, die bei 68 % (348/511) der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auftraten. Die Mehrzahl der Infusionsreaktionen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Acht Prozent der Patienten hatten Infusionsreaktionen vom Grad ≥ 3 zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung. Zwei Prozent der Infusionsreaktionen führten zum Therapieabbruch. Es gab keine tödlich verlaufenden Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen

Bei 300 (59 %) der 511 Patienten, die Ofatumumab in klinischen Studien erhalten hatten, traten Infektionen auf. Diese beinhalteten bakterielle, virale oder Pilz-Infektionen. Bei einhundertvier (20 %) der 511 Patienten traten Infektionen vom Grad ≥ 3 auf. Bei achtundzwanzig (5 %) der 511 Patienten verlief die Infektion letal.

Neutropenie

Bei 139 (27 %) der 511 Patienten, die Ofatumumab in klinischen Studien erhalten hatten, trat ein mit einer verringerten Neutrophilenzahl verbundenes unerwünschtes Ereignis auf; bei 118 (23 %) der 511 Patienten trat ein mit einer verringerten Neutrophilenzahl verbundenes unerwünschtes Ereignis vom Grad ≥ 3 auf. Bei zweiundvierzig (8 %) trat ein mit einer verringerten Neutrophilenzahl verbundenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

In der Zulassungsstudie bei nicht vorbehandelter CLL (OMB110911) 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 Behandlung zurückgebildet hatte) bei 41 Patienten berichtet (23 Patienten wurden mit Ofatumumab und Chlorambucil, 18 Patienten mit Chlorambucil allein behandelt). Neun 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.

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 msec 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 msec. Es wurde kein konzentrationsabhängiger Anstieg des QTc-Intervalls festgestellt.

MedDRA Organsystemklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Anämie	Febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Agranulozytose, Koagulopathie, Erythroblastopenie, Lymphopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktoide Reaktionen*, Überempfindlichkeit*	Anaphylaktischer Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Tumorlysesyndrom	
Herzerkrankungen		Tachykardie*	Bradykardie*	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie*, Bluthochdruck*		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus*, Hypoxie*, Dyspnoe*, Brustbeschwerden*, Schmerzen im Nasen-Rachen-Raum*, Husten*, verstopfte Nase*	Lungenödem*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Durchfall*	Dünndarmverschluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag*	Nesselsucht*, Juckreiz*, Hautrötung*		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber*	Zytokin-Freisetzungssyndrom*, Rigor*, Schüttelfrost*, Hyperhidrose*, Fatigue*		

* Diese Ereignisse sind wahrscheinlich auf Ofatumumab im Rahmen einer Infusionsreaktion zurückzuführen und treten typischerweise nach Infusionsbeginn und innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Infusion auf (siehe Abschnitt 4.4).

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 % 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 Patienten mit refrak-

tärer 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 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL betrug für Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil der mediane Abfall der B-Zellzahlen 94 % nach dem ersten Zyklus und > 99 % vor dem sechsten monatlichen Zyklus im Vergleich zu 73 % beziehungsweise 97 % für Chlorambucil allein. 6 Monate nach der letzten Dosis betrug der mediane Abfall der B-Zellzahl > 99 % für Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zu 94 % für Chlorambucil allein.

Immunogenität

Therapeutische Proteine wie Ofatumumab besitzen ein Immunogenitätspotenzial. Über das gesamte klinische CLL-Entwicklungsprogramm hinweg wurden Serumproben von mehr als 440 Patienten auf Anti-Ofatumumab-Antikörper (entweder mittels „Enzyme-linked Immunosorbent Assay“ [ELISA] oder Elektrochemilumineszenz) während und nach Behandlungszeiträumen von 4 bis 45 Wochen geprüft. Es wurde keine Bildung von Anti-Ofatumumab-Antikörpern bei CLL-

Patienten nach Behandlung mit Ofatumumab beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Ofatumumab wurde in zwei klinischen Studien (OMB110911 und OMB115991) bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die als nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet eingestuft wurden, und in zwei klinischen Studien (Hx-CD20-406 und Hx-CD20-402) bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL geprüft.

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 (Streuweite: 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-Ansprechraten (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 Verbes-

serung des medianen PFS um 71 % im Vergleich zu Chlorambucil allein (HR: 0,57; KI 95 %: 0,45; 0,72) (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1 auf Seite 6). 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, β 2M $>$ 3.500 μ g/l und ZAP-70-Expression), beobachtet.

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

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 erhiel-

ten die Behandlung über mindestens 3 Zyklen, bei stabiler Erkrankung oder Ansprechen nach 3 Zyklen wurde die Behandlung für weitere 3 Zyklen fortgesetzt bis zu einem Maximum von 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-Ansprechraten (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-Ansprechraten von 95 % (KI 95 %: 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

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
KI 95 %	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Hazard Ratio	0,57 (0,45; 0,72)	
P-Wert	p < 0,001	
Alter \geq 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 \leq 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 \geq 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
17p- oder 11q-Deletion (n = 90)	7,9	13,6
IGHV, mutiert (\leq 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
IGHV, nicht mutiert ($>$ 98 %) (n = 227)	11,7	17,3
β 2M \leq 3.500 μ g/l (n = 109)	13,8	25,5
β 2M $>$ 3.500 μ 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: β 2M = Beta-2-Mikroglobulin, KI = Konfidenzintervall, CIRS-G = *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*, CLL = chronische lymphatische Leukämie, CrCl = Kreatinin-Clearance, ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*, IGHV = variable Region der schweren Immunglobulin-Kette, IRC = unabhängiges Überprüfungsgremium (*Independent Review Committee*), N = Anzahl, NR = Nicht erreicht, PFS = progressionsfreies Überleben, ZAP-70 = mit der Zeta-Kette verbundene Proteinkinase 70.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben nach Beurteilung durch das IRC

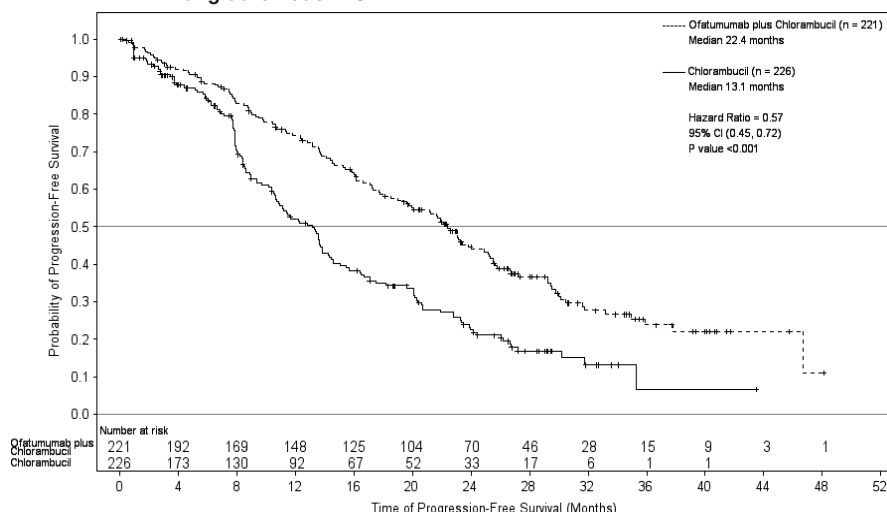


Tabelle 2. Zusammenfassung der sekundären Ergebnisse unter Arzerra in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zu Chlorambucil allein bei nicht vorherbehandelter CLL

Sekundäre Ergebnisse nach Beurteilung durch das IRC	Chlorambucil (N = 226)	Arzerra und Chlorambucil (N = 221)
ORR (%)	69	82
KI 95 %	(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
KI 95 %	(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 (*Independent Review Committee*), MRD = minimale Resterkrankung, N = Anzahl, ORR = Gesamt-Ansprechrate

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.

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 auf Seite 7). Patienten, die eine vorangegangene Rituximab-Therapie, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, erhalten hatten, sprachen auf die Behandlung mit Ofatumumab mit einer ähnlichen Häufigkeit an wie die Patienten, die keine vorangegangene Rituximab-Therapie erhalten hatten.

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 auf Seite 7).

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 zweiarmlige 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 rezidivierender 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 Ofatumumab (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: 13,3; 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

Resorption

Ofatumumab wird als intravenöse Infusion verabreicht; daher sind Daten zur Resorption nicht zutreffend. Maximale Serumkonzentrationen von Ofatumumab wurden im

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 (%)	10/27 (37) 19; 58
11p-Deletion Ansprechen, n (%) 95 % KI (%)	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.

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

	Patienten mit Nutzen/Patienten mit Anomalitäten zu Behandlungsbeginn (%)
Wirksamkeitsendpunkt oder hämatologischer Parameter ^a	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.

Allgemeinen zum oder kurz nach Ende der Infusion beobachtet. Pharmakokinetische Daten sind von 215 Patienten mit refraktärer CLL verfügbar. Der mittlere geometrische C_{max} -Wert betrug 61 $\mu g/ml$ nach der ersten Infusion (300 mg), nach der achten wöchentlichen Infusion (siebte Infusion von 2.000 mg) betrug er 1.391 $\mu g/ml$ und der mittlere geometrische $AUC_{(0-\infty)}$ -Wert 463.418 $\mu g \cdot h/ml$; nach der zwölften Infusion (vierte Infusion von 2.000 mg im monatlichen Abstand) betrug der mittlere geometrische C_{max} -Wert 827 $\mu g/ml$ und der mittlere geometrische $AUC_{(0-\infty)}$ -Wert 203.536 $\mu g \cdot h/ml$. Bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die Ofatumumab und Chlorambucil erhalten hatten, betrugen die mittleren geometrischen C_{max} -Werte nach der ersten Infusion (300 mg), nach der Infusion von 1.000 mg am Tag 8 und nach der der Infusion von 1.000 mg zum Zeitpunkt des vierten monatlichen Zyklus 52 $\mu g/ml$, 241 $\mu g/ml$ beziehungsweise 285 $\mu g/ml$; der mittlere geometrische $AUC_{(0-t)}$ -Wert zum Zeitpunkt des vierten Zyklus betrug 65.100 $\mu g \cdot h/ml$.

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.

Über die Studien an Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL hinweg betrugen die mittleren geometrischen Werte für die Clearance und die Halbwertszeit 64 ml/h (Streubreite 4,3 bis 1.122 ml/h) bzw. 1,3 Tage (Streubreite 0,2 bis 6,0 Tage) nach der ersten Infusion, 8,5 ml/h (Streubreite 1,3 bis 41,5 ml/h) bzw. 11,5 Tage (Streubreite 2,3 bis 30,6 Tage) nach der vierten Infusion, 11,7 ml/h (Streubreite 3,9 bis 54,2 ml/h) bzw. 13,6 Tage (Streubreite 2,4 bis 36,0 Tage) nach der achten Infusion und 12,1 ml/h (Streubreite 3,0 bis 233 ml/h) bzw. 11,5 Tage (Streubreite 1,8 bis 36,4 Tage) nach der zwölften Infusion.

Bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die Ofatumumab und Chlorambucil erhalten hatten, betrugen die mittlere geometrische Clearance 15,4 ml/h (Streubreite 4,1 bis 146 ml/h) und die Halbwertszeit 18,5 Tage (Streubreite 2,7 bis 82,6 Tage) nach der vierten Infusion.

Ältere Patienten (ab einem Alter von 65 Jahren)

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 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. 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 Infusion

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 latexfreiem Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumversiegelung, die 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.

Arzerra ist in Packungen zu 3 Durchstechflaschen erhältlich.

Arzerra 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Arzerra ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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:

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:

Infusion 1: Schema

Zeit (min)	ml/Stunde
0–30	12
31–60	25
61–90	50
91–120	100
121–150	200
151–180	300
180 +	400

Wenn die erste Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, sollten die verbleibenden 1.000 mg-Infusionen (2 bis 13) über 4 Stunden (siehe Abschnitt 4.2) über einen peripheren Zugang oder einen Verweilkatheter nach dem folgenden Schema verabreicht werden.

Infusionen 2 bis 13: Schema

Zeit (min)	ml/Stunde
0–30	25
31–60	50
61–90	100
91–120	200
121 +	400

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:

Infusionen 1 und 2: Schema

Zeit (min)	ml/Stunde
0–30	12
31–60	25
61–90	50
91–120	100
121 +	200

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.

Infusionen 3 bis 12: Schema

Zeit (min)	ml/Stunde
0–30	25
31–60	50
61–90	100
91–120	200
121 +	400

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

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:
 19.04.2010
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 16.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015
 Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
 90327 Nürnberg

Hausadresse:
 Roonstraße 25
 90429 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0
 Telefax: (09 11) 273-12 653
 Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
 Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
 Telefax: (09 11) 273-12 160

