1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kesimpta 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml).

Kesimpta 20 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml).

Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NS0) produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)
Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (Sensoready Pen)

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht bräunlich-gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (*Relapsing Multiple Sclerosis*, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung neurologischer Erkrankungen einzuleiten.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Ofatumumab als subkutane Injektion mit:

- Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2, gefolgt von
- anschließenden monatlichen Dosen beginnend ab Woche 4.

Ausgelassene Dosen
Wird eine Injektion ausgelassen, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt und nicht bis zur nächsten vorgesehenen Gabe gewartet werden. Die nachfolgenden Dosen sollten in den empfohlenen Zeitintervallen verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen
Erwachsene über 55 Jahre
Es wurden keine Studien mit MS-Patienten über 55 Jahre durchgeführt. Basierend auf den begrenzt verfügbaren Daten ist bei Patienten über 55 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist die Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kesimpta bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur Selbstverabreichung durch den Patienten mittels subkutaner Injektion vorgesehen.

Die üblichen Bereiche für subkutane Injektionen sind Bauch, Oberschenkel und die Außenseiten der Oberarme.

Die erste Injektion sollte unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Stark immungeschwächte Patienten (siehe Abschnitt 4.4).
Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.4).
Bekannte aktive maligne Erkrankung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Systemische injektionsbedingte Reaktionen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass systemische injektionsbedingte Reaktionen (*systemic injection-related reactions*, SIRRs) im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden und überwiegend nach der ersten Injektion auftreten könnten (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten in klinischen RMS-Studien beobachteten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Schüttelfrost, Ermüdung (Fatigue), Übelkeit sowie Erbrechen und waren überwiegend (99,8 %) leicht bis moderat ausgeprägt. Es wurden keine lebensbedrohlichen SIRRs in den klinischen RMS-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die weiteren nach Markteinführung gemeldeten SIRRs sind Hautausschlag, Urtikaria, Atemnot und Angioödeme (z. B. Zungen-, Rachen- oder Kehlkopfschwellung) sowie seltene Fälle, die als Anaphylaxie gemeldet wurden. Während es einige schwerwiegende Fälle gab, die zum Abbruch der Ofatumumab-Behandlung führten, gab es auch schwerwiegende Fälle, bei denen Patienten die Ofatumumab-Behandlung ohne weitere Zwischenfälle fortsetzen konnten.

Einige SIRR-Symptome können klinisch möglicherweise nicht von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ 1 (Immunglobulin E (IgE)-vermittelt) unterschieden werden. Eine Überempfindlichkeitsreaktion kann bei jeder Injektion auftreten, typischerweise jedoch nicht bei der ersten Injektion. Treten bei nachfolgenden Injektionen schwerwiegendere Symptome als zuvor oder neue schwerwiegende Symptome auf, muss eine mögliche Überempfindlichkeitsreaktion in Betracht gezogen werden. Patienten mit bekannter IgE-vermittelter Überempfindlichkeit gegen Ofatumumab dürfen nicht mit Ofatumumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

In klinischen Studien zur RMS wurde nur ein begrenzter Nutzen einer Prämedikation mit Steroiden beobachtet. Treten injektionsbedingte Reaktionen auf, können diese symptomatisch behandelt werden. Der Einsatz von Prämedikation ist daher nicht erforderlich.

Die erste Injektion sollte unter Anleitung von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In klinischen Studien beobachtete Symptome bei lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem, Schwellung, Juckreiz und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie den Immunstatus des Patienten zu bestimmen.

Ausgehend von seinem Wirkmechanismus und den vorliegenden klinischen Erfahrungen kann Ofatumumab das Risiko für Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte die Verabreichung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Stark immungeschwächte Patienten (z. B. ausgeprägte Neutropenie oder Lymphopenie) dürfen nicht mit Ofatumumab behandelt werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Bei Patienten, die Antikörper gegen CD20 (*Clusters of differentiation 20*), andere MS-Therapien und Ofatumumab in erheblich höheren Dosen in onkologischen Indikationen erhalten haben, wurden Fälle von Infektionen mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) beobachtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) führte. Ärzte sollten daher auf anamnestische Hinweise auf das Vorliegen einer PML, sowie auf klinische Symptome oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML sollte die Behandlung mit Ofatumumab unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist.

Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung
Bei Patienten, die mit Antikörpern gegen CD20 behandelt wurden, kam es zu Reaktivierungen des Hepatitis-B-Virus (HBV), die in einigen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und Tod geführt haben.

Patienten mit aktiver Hepatitis B sollten nicht mit Ofatumumab behandelt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Ofatumumab sollten alle Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Mindestanforderungen an solche Untersuchungen sind Tests auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) und auf Hepatitis-B-Kernantikörper (*hepatitis B core antibody*, HBcAb). Diese Tests können je nach den lokal geltenden Leitlinien durch andere geeignete Marker ergänzt werden. Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollten vor Behandlungsbeginn einen Hepatologen aufsuchen und gemäß der lokalen Standardversorgung überwacht und behandelt werden, um eine Reaktivierung der Hepatitis B zu verhindern.

Behandlung stark immungeschwächter Patienten

Stark immungeschwächte Patienten dürfen bis zum Abklingen der Immunsuppression nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Schubtherapie wird nicht empfohlen, andere Immunsuppressiva zusammen mit Ofatumumab anzuwenden.

Impfungen

Alle Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen sollten gemäß Impfplan mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ofatumumab und Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen möglichst mindestens 2 Wochen vor der ersten Gabe von Ofatumumab durchgeführt werden.

Ofatumumab kann die Wirksamkeit inaktivierter Impfstoffe beeinflussen.

Die Sicherheit der Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach der Behandlung mit Ofatumumab wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen wird während und nach dem Absetzen der Behandlung bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Die mediane Zeit bis zu Wiedererreichen des unteren Normwerts (*lower limit of normal*, LLN, definiert als 40 Zellen/µl) oder des Ausgangswerts der B-Zellen beträgt, basierend auf Daten aus Phase-III-Studien (siehe Abschnitt 5.1), 24,6 Wochen nach Absetzen der Behandlung.

Impfung von Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ofatumumab behandelt wurden
Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Ofatumumab behandelt wurden, sollten keine Lebendimpfstoffe oder attenuierte Lebendimpfstoffe erhalten, bevor bestätigt wurde, dass die B-Zellzahl im Normbereich liegt. Die B-Zell-Depletion bei diesen Säuglingen kann die mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen verbundenen Risiken erhöhen.

Inaktivierte Impfstoffe können gemäß Indikation verabreicht werden, bevor bestätigt wurde, dass die B-Zellzahl im Normbereich liegt, es sollte jedoch erwogen werden, die Immunantwort auf den Impfstoff unter Einbeziehung eines qualifizierten Facharztes auszuwerten, um zu bestimmen, ob eine schützende Immunantwort ausgelöst wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Polysorbate
Dieses Arzneimittel enthält 0,08 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt, da keine Wechselwirkungen zu erwarten sind, die über Cytochrom-P450-Enzyme, andere Stoffwechselenzyme oder Transporter vermittelt werden.

Impfungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen, attenuierten Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen während der Behandlung mit Ofatumumab sowie deren Fähigkeit, eine primäre oder sekundäre (Gedächtnis-)Immunantwort hervorzurufen, wurden nicht untersucht. Die Immunantwort auf einen Impfstoff könnte unter Depletion von B-Zellen beeinträchtigt sein. Es wird empfohlen, dass Patienten Impfungen vor Beginn der Therapie mit Ofatumumab abschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapien

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer immunsupprimierender Therapien mit Ofatumumab ist das Risiko für additive Wirkungen auf das Immunsystem zu berücksichtigen.

Bei Beginn der Behandlung mit Ofatumumab nach einer anderen immunsupprimierenden Therapie mit langfristigen Auswirkungen auf das Immunsystem oder Beginn der Behandlung mit einer solchen Therapie nach einer Behandlung mit Ofatumumab sind aufgrund möglicher additiver immunsupprimierender Wirkungen die Wirkdauer und der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis 2 Monate nach der letzten Gabe von Kesimpta eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden, bei denen die Schwangerschaftsrate bei unter 1 % liegt).

Schwangerschaft

Daten aus etwa 400 prospektiven Berichten über Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang nach Exposition gegenüber Ofatumumab vor der Empfängnis und/oder im ersten Schwangerschaftstrimester deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für ungünstige Schwangerschaftsausgänge, einschließlich schwerwiegender angeborener Fehlbildungen und fetaler/neonataler Toxizität, hin. Die verfügbaren Daten sind jedoch nicht ausreichend, um abschließende Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Erfahrungen mit der Anwendung während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters sind begrenzt.

Ausgehend von Befunden aus tierexperimentellen Studien kann Ofatumumab die Plazentaschranke passieren und eine fetale B-Zell-Depletion verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Nach intravenöser Gabe von Ofatumumab an trächtige Affen während der Organogenese wurde keine Teratogenität beobachtet.

Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber anderen Anti-CD20-Antikörpern exponiert waren, wurde eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie beobachtet. Die mögliche Dauer der B-Zell-Depletion bei Säuglingen, die *in utero* Ofatumumab ausgesetzt waren, sowie die Auswirkungen der B-Zell-Depletion auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen sind nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von Ofatumumab sollte während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Zur Unterstützung bei der Beurteilung der Auswirkungen von Ofatumumab bei schwangeren Frauen wird das medizinische Fachpersonal aufgefordert, alle Schwangerschaften und Schwangerschaftskomplikationen während oder innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Anwendung von Ofatumumab dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu melden, um eine Überwachung der Ergebnisse dieser Schwangerschaften mithilfe des PRIM-Programms (*PRegnancy Outcomes Intensive Monitoring Programme*) zu ermöglichen. Darüber hinaus sollten alle unerwünschten Schwangerschaftsereignisse 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, angezeigt werden.

Stillzeit

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Ofatumumab bei Frauen während der Stillzeit vor. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Ofatumumab auf die Milchproduktion vor. Beim Menschen werden in den ersten Tagen nach der Geburt IgG-Antikörper in die Muttermilch ausgeschieden, deren Konzentration kurz darauf auf niedrige Werte abfällt. Veröffentlichte Daten legen nahe, dass Antikörper in der Muttermilch nicht in relevanten Mengen in den Kreislauf von Neugeborenen und Säuglingen übergehen.

In einer Beobachtungsstudie wurde berichtet, dass die Konzentration von Ofatumumab in der Muttermilch generell niedrig war; die durchschnittliche Konzentration (C_{avg}) sowie die maximale Konzentration (C_{max}) lagen in der Muttermilch behandelter stillender Frauen jeweils unter 0,02 µg/ml.

In derselben Beobachtungsstudie lagen die B-Zell-Spiegel bei allen fünf Säuglingen mit verfügbaren Werten im Normbereich. Acht Säuglinge erhielten während bzw. nach Exposition über das Stillen Lebendimpfstoffe ohne Komplikationen. Bei den Säuglingen (bis zu einem Alter von 24 Monaten) traten keine Auffälligkeiten hinsichtlich Infektionen, Antibiotikaanwendung, Krankenhausaufenthalten oder Entwicklungsverzögerungen auf.

Folglich kann ein Risiko für das gestillte Kind in den ersten Tagen nach der Geburt nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Ofatumumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wurde die Patientin jedoch bis zu den letzten Monaten der Schwangerschaft mit Ofatumumab behandelt, kann unmittelbar nach der Geburt gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Ofatumumab auf die Fertilität beim Menschen vor.

Ausgehend von den in Affen beurteilten männlichen und weiblichen Fertilitätsparametern ergaben präklinische Daten keine Hinweise auf mögliche Gefahren beim Menschen.

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

Kesimpta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten und am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (39,4 %), systemische injektionsbedingte Reaktionen (20,6 %), lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (10,9 %) und Harnwegsinfektionen (11,9 %) (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 4.4 und den nachfolgenden Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die bei der Anwendung von Ofatumumab in den klinischen Zulassungsstudien zur RMS und aus Erfahrung nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus werden bei der Angabe der Häufigkeiten für die einzelnen Nebenwirkungen die folgenden Kategorien verwendet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege[1] Harnwegsinfektionen[2]
Häufig	Oraler Herpes
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen[3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen[4]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Leberenzyme[5]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (lokal)
Untersuchungen	
Häufig	Immunglobulin M im Blut erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Injektionsbedingte Reaktionen (systemisch)

[1] Die Gruppierung von bevorzugten Begriffen (*preferred terms*, PTs) wurde für die Bestimmung der Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (*adverse drug reactions*, ADR) berücksichtigt und umfasst Folgendes: Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Influenza, Sinusitis, Pharyngitis, Rhinitis, virale Infektion der oberen Atemwege, Tonsillitis, akute Sinusitis, Pharyngotonsillitis, Laryngitis, Pharyngitis durch Streptokokken, virale Rhinitis, bakterielle Sinusitis, bakterielle Tonsillitis, virale Pharyngitis, virale Tonsillitis, chronische Sinusitis, Nasenherpes, Tracheitis.

[2] Die Gruppierung von bevorzugten Begriffen (PTs) wurde für die Bestimmung der ADR-Häufigkeit berücksichtigt und umfasst Folgendes: Harnwegsinfektion, Zystitis, Escherichia-Harnwegsinfektion, asymptomatische Bakteriurie, Bakteriurie.

[3] Wurden im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

[4] Übelkeit und Erbrechen wurden in Verbindung mit systemischen injektionsbedingten Reaktionen berichtet (siehe unten und Abschnitt 4.4).

[5] Die Gruppierung von PTs wurde für die Bestimmung der ADR-Häufigkeit berücksichtigt und umfasst Folgendes: erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen, erhöhter Leberfunktionstest, Leberfunktion abnormal, Leberfunktionstest abnormal.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den klinischen Phase-III-Studien zur RMS war die Gesamtrate der Infektionen und schwerwiegenden Infektionen der mit Ofatumumab behandelten Patienten ähnlich wie bei Patienten, die mit Teriflunomid behandelt wurden (51,6 % gegenüber 52,7 % bzw. 2,5 % gegenüber 1,8 %). Zwei Patienten (0,2 %) brachen die Behandlung ab und 11 Patienten (1,2 %) unterbrachen die Studienbehandlung vorübergehend aufgrund einer schwerwiegenden Infektion.

Infektionen der oberen Atemwege

In diesen Studien trat bei 39,4 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten eine Infektion der oberen Atemwege auf, verglichen mit 37,8 % der mit Teriflunomid behandelten Patienten. Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt und meistens handelte es sich um eine Nasopharyngitis, eine Infektion der oberen Atemwege und eine Influenza.

Systemische injektionsbedingte Reaktionen

In den klinischen Phase-III-Studien zur RMS wurden SIRRs bei 20,6 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten berichtet.

Die Häufigkeit von SIRRs war bei der ersten Injektion am größten (14,4 %) und nahm bei den nachfolgenden Injektionen signifikant ab (4,4 % bei der zweiten, < 3 % ab der dritten Injektion). Die SIRRs waren überwiegend (99,8 %) von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Schwerwiegende, aber nicht lebensbedrohliche injektionsbedingte Reaktionen wurden von zwei (0,2 %) der mit Ofatumumab behandelten MS-Patienten berichtet. Die häufigsten gemeldeten Symptome (≥ 2 %) waren Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Schüttelfrost und Ermüdung (Fatigue). Weitere gemeldete Symptome sind Übelkeit (1,7 %) und Erbrechen (0,6 %).

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

In den klinischen Phase-III-Studien zur RMS wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 10,9 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten berichtet.

Sehr häufig traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese waren alle von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und waren nicht-schwerwiegender Art. Die häufigsten gemeldeten Symptome (≥ 2 %) waren Erythem, Schmerzen, Juckreiz und Schwellung.

Auffällige Laborwerte

Immunglobuline

Im Verlauf der klinischen Phase-III-Studien zur RMS wurde eine Abnahme der mittleren Werte für Immunglobulin M (IgM) (Abnahme um 30,9 % nach 48 Wochen und 38,8 % nach 96 Wochen) beobachtet. Es wurde kein Zusammenhang mit einem Infektionsrisiko einschließlich schwerwiegender Infektionen gezeigt.

Bei 14,3 % der Patienten führte die Behandlung mit Ofatumumab zu einer Abnahme der IgM-Werte auf weniger als 0,34 g/l.

Ofatumumab war mit einer vorübergehenden Abnahme der mittleren Spiegel von IgG um 4,3 % nach 48 Wochen assoziiert, aber mit einem Anstieg um 2,2 % nach 96 Wochen.

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 770, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit MS-Patienten wurden Dosen von bis zu 700 mg verabreicht, ohne dass dabei dosislimitierende Toxizitäten auftraten. Bei einer Überdosis wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und ggf. eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Ofatumumab wurde zuvor in Anwendungsgebieten zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) angewendet, bei denen Dosen von bis zu 2 000 mg als intravenöse Infusion gegeben wurden. Die Gabe von Ofatumumab als subkutane Injektion wurde für diese Anwendungsgebiete nicht untersucht und nicht zugelassen, und darf nicht zur Behandlung in onkologischen Anwendungsgebieten eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG12

Wirkmechanismus

Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulinklasse G1 (IgG1) gegen CD20. Das CD20-Molekül ist ein transmembranes Phosphoprotein, das von B-Lymphozyten vom Prä-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium exprimiert wird. Das CD20-Molekül wird auch von einer kleinen Gruppe aktivierter T-Zellen exprimiert. Eine subkutane Verabreichung von Ofatumumab und das sich anschließende Freisetzungs- und Resorptionsverhalten aus dem Gewebe ermöglicht eine graduelle Interaktion mit B-Zellen.

Die Bindung von Ofatumumab an CD20 führt hauptsächlich mittels komplementabhängiger Zytolyse (*Complement-dependent Cytotoxicity*, CDC), in geringerem Umfang aber auch über die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC) zur Lyse CD20-positiver B-Zellen. Weiterhin wurde für Ofatumumab gezeigt, dass es eine Lyse sowohl von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression induziert. CD20 exprimierende T-Zellen werden ebenfalls von Ofatumumab zerstört.

Pharmakodynamische Wirkungen

B-Zell-Depletion

In den klinischen Studien zur RMS führte die Gabe von Ofatumumab 20 mg alle 4 Wochen nach einer Initialbehandlung mit 20 mg an den Tagen 1, 7 und 14 zu einer raschen und anhaltenden Abnahme der B-Zellen auf weniger als LLN (definiert mit 40 Zellen/µl) bereits zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Vor Einleitung der Erhaltungsphase ab Woche 4 wurden bei 94 % der Patienten Gesamt-B-Zellspiegel < 10 Zellen/µl erreicht. Dieser Wert stieg bis Woche 12 auf 98 % der Patienten an und wurde über bis zu 120 Wochen aufrechterhalten (d. h. während der Studienbehandlung).

B-Zell-Repletion

Daten aus klinischen Phase-III-Studien zur RMS deuten auf eine mediane Zeit von 24,6 Wochen bis zur Normalisierung der B-Zell-Spiegel auf den LLN oder Ausgangswert nach Absetzen der Behandlung hin. Ein pharmakokinetisches B-Zell-Modell und eine Simulation der B-Zell-Repletion unterstützen diese Daten und sagen eine mediane Dauer von 23 Wochen bis zur Repletion der B-Zell-Spiegel auf den LLN nach Absetzen der Behandlung voraus.

Immunogenität

In Phase-III-Studien zur RMS war die Gesamtinzidenz von behandlungsbedingten Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*anti-drug antibody*, ADA) 0,2 % (2 von 914) bei mit Ofatumumab behandelten Patienten, und bei keinem der Patienten wurden behandlungsverstärkende oder neutralisierende ADA festgestellt. Der Einfluss positiver ADA-Titer auf die Pharmakokinetik, das Sicherheitsprofil oder die B-Zell-Kinetik kann aufgrund der geringen Inzidenz von ADA in Verbindung mit Ofatumumab nicht beurteilt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Zulassungsstudien der Phase III mit identischem Design (Studie 1 [ASCLEPIOS I] und Studie 2 [ASCLEPIOS II]) bei Patienten mit einer schubförmig verlaufenden Form der multiplen Sklerose (RMS) im Alter von 18 bis 55 Jahren, einem Behinderungsgrad gemäß EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) Score zwischen 0 und 5,5 bei Voruntersuchung und mit mindestens einem dokumentierten Schub im vorangegangenen Jahr, zwei Schüben in den vorangegangenen zwei Jahren oder einer positiven, Gadolinium(Gd)-anreichernden MRT-Aufnahme im vorangegangenen Jahr, untersucht. Sowohl neu diagnostizierte Patienten als auch Patienten, die von ihrer derzeitigen Behandlung wechselten, wurden eingeschlossen.

In den beiden Studien wurden 927 bzw. 955 Patienten mit RMS im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit 20 mg Ofatumumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen ab Woche 4 nach einer Initialbehandlung mit drei wöchentlichen Dosen zu 20 mg in den ersten 14 Tagen (an den Tagen 1, 7 und 14) oder Teriflunomid 14 mg Kapseln zum Einnehmen einmal täglich randomisiert. Die Patienten erhielten zudem ein passendes Placebo, das dem anderen Behandlungsarm entsprach, um die Verblindung zu gewährleisten (*Double-Dummy-Design*).

Die Behandlungsdauer der einzelnen Patienten war unterschiedlich und abhängig davon, wann die Kriterien für das Studienende erreicht wurden. Über beide Studien hinweg betrug die mediane Behandlungsdauer 85 Wochen. 33,0 % der Patienten in der Ofatumumab-Gruppe und 23,2 % der Patienten in der Teriflunomid-Gruppe wurden mehr als 96 Wochen lang behandelt.

Die Demografie und die Ausgangsmerkmale waren über die Behandlungsarme und die beiden Studien hinweg ausgeglichen verteilt (siehe Tabelle 2). Das mittlere Alter betrug 38 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer war 8,2 Jahre seit dem ersten Auftreten von Symptomen, und der mittlere EDSS-Score betrug 2,9; 40 % der Patienten hatten zuvor keine krankheitsmodifizierende Therapie (*Diseasemodifying Therapy*, DMT) erhalten und 40 % wiesen auf der MRT-Aufnahme zu Studienbeginn Gadolinium(Gd)-anreichernde T1-Läsionen auf.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die jährliche Schubrate (*Annualised Rate of Confirmed Relapses*, ARR) laut EDSS. Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Zeit bis zur Verschlechterung der Behinderung auf der EDSS-Skala (bestätigt nach 3 Monaten und 6 Monaten), definiert als Anstieg des EDSS-Scores um ≥ 1,5, ≥ 1 bzw. ≥ 0,5 bei Patienten mit EDSS-Ausgangswerten von 0, 1 bis 5 bzw. ≥ 5,5. Weitere wichtige sekundäre Endpunkte waren die Anzahl an Gd-anreichernden T1-Läsionen pro MRT-Aufnahme, die jährliche Rate neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen und die Konzentration der Neurofilament-Leichtkette (NfL) im Serum. Behinderungsbezogene wichtige sekundäre Endpunkte wurden in einer Metaanalyse der kombinierten Daten der ASCLEPIOS-Studien 1 und 2 wie in den Prüfplänen definiert untersucht.

Tabelle 2 Demografie und Ausgangsmerkmale

Merkmale	Studie 1 (ASCLEPIOS I)		Studie 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomid (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomid (N = 474)
Alter (Mittelwert ± Standardabweichung; Jahre)	39 ± 9	38 ± 9	38 ± 9	38 ± 9
Geschlecht (weiblich; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Dauer der MS seit Diagnose (Mittelwert/Median; Jahre)	5,77/3,94	5,64/3,49	5,59/3,15	5,48/3,10
Vorherige DMT (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten	1,2	1,3	1,3	1,3
EDSS-Score (Mittelwert/Median)	2,97/3,00	2,94/3,00	2,90/3,00	2,86/2,50
Mittleres Gesamtvolumen der T2-Läsionen (cm^3)	13,2	13,1	14,3	12,0
Patienten mit Gd+ T1-Läsionen (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Anzahl an Gd+ T1-Läsionen (Mittelwert)	1,7	1,2	1,6	1,5

Die Wirksamkeitsergebnisse für beide Studien sind in Tabelle 3, Abbildung 1 und Abbildung 2 zusammengefasst.

In beiden Phase-III-Studien zeigte Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um 50,5 % bzw. 58,4 %.

Die vorab festgelegte Metaanalyse der kombinierten Daten zeigte, dass Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid das Risiko für eine nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (*Confirmed Disability Progression*, CDP) um 34,3 % und für eine nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 32,4 % signifikant senkte (siehe Abbildung 1).

Ofatumumab führte im Vergleich zu Teriflunomid zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an Gd-anreichernden T1-Läsionen um 95,9 % und der Rate neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um 83,5 % (die Werte bedeuten mittlere Reduktionen für die kombinierten Studien).

Im Vergleich zu Teriflunomid reduzierte Ofatumumab die NfL-Konzentrationen signifikant ab der ersten Bewertung nach 3 Monaten (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2).

Ein ähnlicher Effekt von Ofatumumab in den wichtigsten Wirksamkeitsparametern im Vergleich zu Teriflunomid wurde in den beiden Phase-III-Studien in explorativen Untergruppen beobachtet, die nach Geschlecht, Alter, Körpergewicht, vorheriger nicht-steroidaler MS-Therapie sowie Behinderung und Krankheitsaktivität bei Baseline definiert waren.

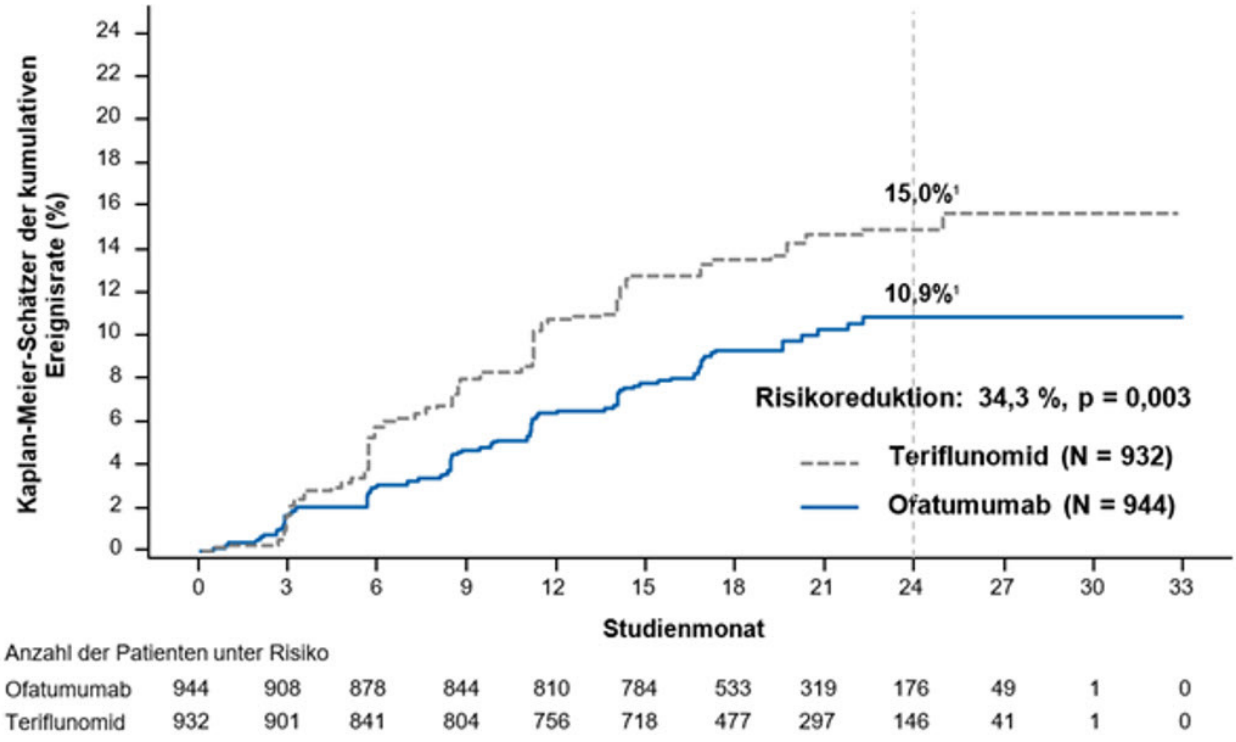
Tabelle 3 Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Phase-III-Studien zur RMS

Endpunkte	Studie 1 (ASCLEPIOS I)		Studie 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (N = 465)	Teriflunomid 14 mg (N = 462)	Ofatumumab 20 mg (N = 481)	Teriflunomid 14 mg (N = 474)
Endpunkte auf Basis der einzelnen Studien				
Jährliche Schubrate (ARR) (primärer Endpunkt)[1]	0,11	0,22	0,10	0,25
Senkung der Schubrate	50,5 % (p < 0,001)		58,4 % (p < 0,001)	
Mittlere Anzahl an Gd-anreichernden T1-Läsionen pro MRT-Aufnahme	0,0115	0,4555	0,0317	0,5172
Relative Reduktion	97,5 % (p < 0,001)		93,9 % (p < 0,001)	
Anzahl an neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen pro Jahr	0,72	4,00	0,64	4,16
Relative Reduktion	81,9 % (p < 0,001)		84,6 % (p < 0,001)	
NfL nach 3 Monaten (pg/ml)	8,80	9,41	8,92	10,02
Relative Reduktion	7 % (p = 0,011)		11 % (p < 0,001)	
Endpunkte auf Basis der vorab festgelegten Metaanalysen				
Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression[2] Risikoreduktion	10,9 % Ofatumumab vs. 15,0 % Teriflunomid 34,3 % (p = 0,003)			
Anteil der Patienten mit nach 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression[2] Risikoreduktion	8,1 % Ofatumumab vs. 12,0 % Teriflunomid 32,4 % (p = 0,012)			

[1] Bestätigte Schübe (begleitet von einer klinisch relevanten Veränderung des EDSS-Scores).

[2] Kaplan-Meier-Schätzer in Monat 24. Die nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression wurde auf Basis einer prospektiv geplanten Analyse der kombinierten Daten der beiden Phase-III-Studien beurteilt und definiert als klinisch relevanter Anstieg des EDSS-Scores, der über mindestens 3 bzw. 6 Monate aufrechterhalten wurde. Ein klinisch relevanter Anstieg des EDSS-Scores war definiert als Anstieg um mindestens 1,5 Punkte bei einem EDSS-Ausgangswert von 0, ein Anstieg um mindestens 1,0 Punkte bei einem EDSS-Ausgangswert von 1,0-5,0 Punkten und ein Anstieg um mindestens 0,5 Punkte bei einem EDSS-Ausgangswert von 5,5 Punkten oder höher.

Abbildung 1 Zeit bis zur ersten nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (ASCLEPIOS-Studie 1 und -Studie 2 kombiniert, vollständiger Analysesatz)

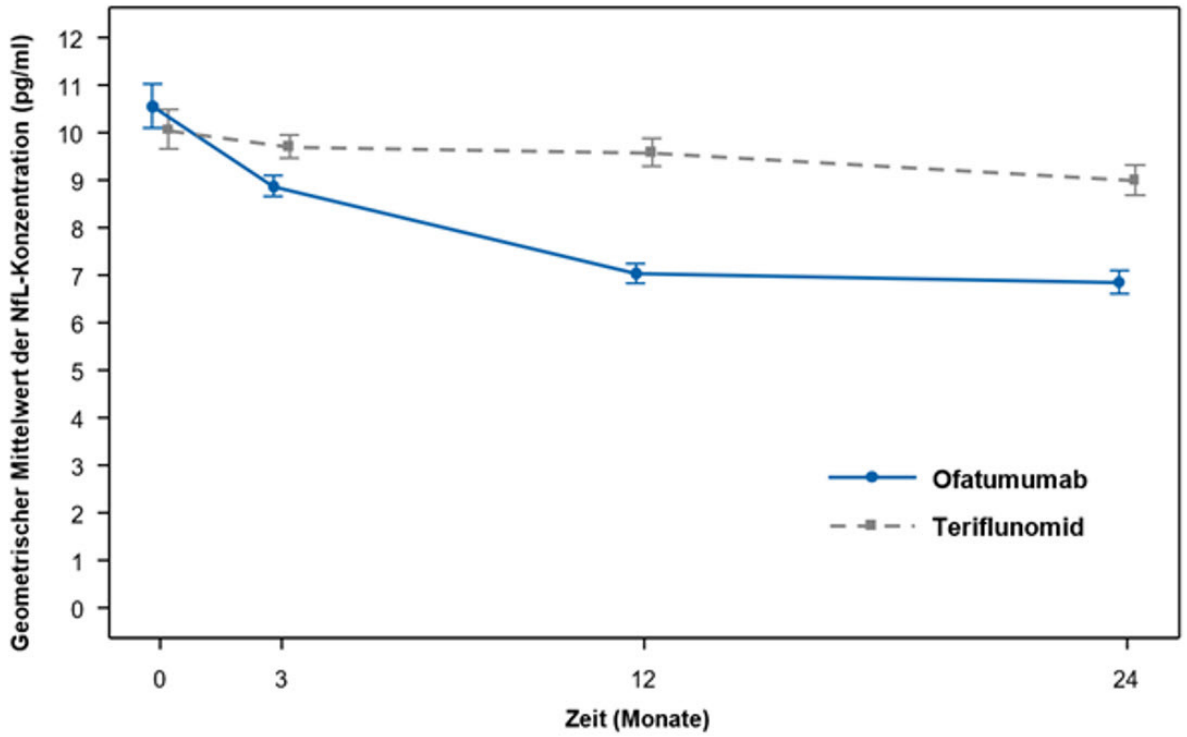


Anzahl der Patienten unter Risiko

Ofatumumab	944	908	878	844	810	784	533	319	176	49	1	0
Teriflunomid	932	901	841	804	756	718	477	297	146	41	1	0

[1] Die Angaben auf den Kurven sind Kaplan-Meier-Schätzer für das Risiko des Ereignisses zu Monat 24 (angezeigt durch die senkrechte gestrichelte Linie).

Abbildung 2 NfL-Konzentrationen im Serum nach Behandlung (ASCLEPIOS-Studie 1 und Studie 2 kombiniert, vollständiger Analysesatz)



Die Liniendiagramme stellen die bereinigten geometrischen Mittelwerte mit 95%-KI zu jedem Zeitpunkt dar, die aus dem Modell der wiederholten Messungen stammen. Die geometrischen Mittelwerte zu Beginn der Studie wurden als exponentielles arithmetisches Mittel der natürlichen Logarithmen der Rohwerte der NfL-Konzentrationen im Serum berechnet.

In den Phase-III-Studien war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) (83,6 % vs. 84,2 %) und zu einem Behandlungsabbruch führenden UE (5,7 % vs. 5,2 %) in den Gruppen unter Ofatumumab und Teriflunomid ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kesimpta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ofatumumab hat nach subkutaner Anwendung ein verzögertes Freisetzungsverhalten und Resorptionsprofil (T_{max} von 4,3 Tagen) und wird hauptsächlich über das Lymphsystem resorbiert.

Eine monatliche subkutane Dosis von 20 mg führt zu einer mittleren AUC_{tau} von 483 µg*h/ml und einer mittleren C_{max} von 1,43 µg/ml im Steady State.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady State nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Ofatumumab in einer Dosis von 20 mg wurde auf 5,42 Liter geschätzt.

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.

Elimination

Ofatumumab wird auf zweierlei Wegen eliminiert: einem zielvermittelten Weg, der in Zusammenhang mit der Bindung an B-Zellen steht, und einem zielunabhängigen Weg mit unspezifischer Endozytose und nachfolgendem intrazellulärem Abbau wie bei anderen IgG-Molekülen. Die zu Behandlungs-beginn vorhandenen B-Zellen führen zu einem größeren Anteil der zielvermittelten Clearance von Ofatumumab bei Einleitung der Therapie. Die Gabe von Ofatumumab bedingt eine wirksame Depletion der B-Zellen, was zu einer verminderten Gesamtclearance führt.

Die Halbwertszeit im Steady State nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Ofatumumab in einer Dosis von 20 mg wurde auf ca. 11 Tage geschätzt.

Linearität/Nicht-Linearität

Da die Clearance mit der Zeit abnimmt, zeigt Ofatumumab eine nicht-lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahre
Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrungen liegen keine spezifischen pharmakokinetischen Studien zu Ofatumumab bei Patienten über 55 Jahre vor (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Ofatumumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt.

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 männlich und 52 % weiblich); diese Effekte wurden als klinisch nicht relevant eingestuft, eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Körpergewicht
Basierend auf den Ergebnissen einer Kreuzstudien-Populationsanalyse wurde das Körpergewicht als Kovariante der Exposition (C_{max} und AUC) gegenüber Ofatumumab bei RMS-Probanden identifiziert. Das Körpergewicht hatte jedoch keinen Einfluss auf die in den klinischen Studien bewerteten Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine spezifischen Studien zu Ofatumumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

In den klinischen Studien waren Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung eingeschlossen. Es gibt keine Erfahrungen zu Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung. Da Ofatumumab jedoch nicht über die Nieren ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zu Ofatumumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Da der hepatische Stoffwechsel monoklonaler Antikörper wie Ofatumumab vernachlässigbar ist, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Ofatumumab beeinträchtigt. Daher ist nicht davon auszugehen, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle präklinische Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe einschließlich sicherheitspharmakologischer Endpunkte lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Untersuchungen zur Karzinogenität oder Mutagenität von Ofatumumab durchgeführt. Da es sich bei Ofatumumab um einen Antikörper handelt, ist eine direkte Einwirkung auf die DNA nicht zu erwarten.

Die Studien zur embryofetalen Entwicklung (*Embryo-foetal Development*, EFD) und zur erweiterten prä- und postnatalen Entwicklung (*Enhanced Pre/Post-natal Development*, ePPND) an Affen haben gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Ofatumumab nach intravenöser Gabe während der Trächtigkeit keine maternale Toxizität, keine Teratogenität und keine unerwünschten Wirkungen auf die embryofetale sowie die prä- und postnatale Entwicklung verursachte.

In diesen Studien wurde Ofatumumab im Blut der Feten und Neugeborenen nachgewiesen, was die Passage über die Plazentaschranke belegt und zeigt, dass die fetale Exposition gegenüber Ofatumumab über die Geburt hinaus anhält (lange Halbwertszeit des monoklonalen Antikörpers). Die Exposition gegenüber Ofatumumab während der Trächtigkeit führte zur erwarteten Depletion CD20-positiver B-Zellen in den Muttertieren und deren Feten und Nachkommen sowie zu einem verminderten Milzgewicht (ohne histologische Korrelation) in den Feten und bei hohen Dosen einer verminderten humoralen Immunantwort auf das Schneckenprotein KLH (*keyhole limpet hemocyanin*) bei Jungtieren. Alle diese Veränderungen waren innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt reversibel. Bei Jungtieren wurde bei einer Dosis, die dem 160-Fachen der therapeutischen Dosis (auf Basis der AUC) entsprach, eine frühe postnatale Mortalität festgestellt, die vermutlich auf mögliche Infektionen infolge der Immunmodulation zurückzuführen war. Der NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) der pharmakologischen Aktivität von Ofatumumab bei den Jungtieren der ePPND-Studie bedeutet einen AUC-basierten Sicherheitsbereich von mindestens dem Faktor 22, wenn die maternale Exposition beim NOAEL mit der Exposition beim Menschen nach der therapeutischen Dosis von 20 mg monatlich verglichen wird.

In einer Studie zur Fertilität bei Affen waren die männlichen und weiblichen Fertilitätsendpunkte unbeeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Arginin
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Dinatriumedetat-Dihydrat
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kesimpta 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Falls erforderlich, kann Kesimpta einmalig bis zu 7 Tage lang ungekühlt bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden. Wird Kesimpta während dieses Zeitraums nicht verwendet, kann es anschließend für maximal 7 Tage wieder in den Kühlschrank zurückgegeben werden.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kesimpta 20 mg Injektionslösung im Fertigpen

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Falls erforderlich, kann Kesimpta einmalig bis zu 7 Tage lang ungekühlt bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden. Wird Kesimpta während dieses Zeitraums nicht verwendet, kann es anschließend für maximal 7 Tage wieder in den Kühlschrank zurückgegeben werden.
Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kesimpta 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Kesimpta wird in einer Glasspritze zum einmaligen Gebrauch bereitgestellt, die mit einer Edelstahlkanüle, einem Kolbenstopfen und einem starren Nadelschutz ausgestattet ist. Die Spritze umfasst einen Kolben und ein Nadelschutzsystem.

Kesimpta ist erhältlich in Einzelpackungen mit 1 Fertigspritze und in Bündelpackungen mit 3 (3 Packungen zu je 1) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Kesimpta 20 mg Injektionslösung im Fertigpen

Kesimpta wird in einer Glasspritze zum einmaligen Gebrauch bereitgestellt, die mit einer Edelstahlkanüle, einem Kolbenstopfen und einem starren Nadelschutz ausgestattet ist. Die Spritze ist in einen Autoinjektor integriert.

Kesimpta ist erhältlich in Einzelpackungen mit 1 Fertigpen und in Bündelpackungen mit 3 (3 Packungen zu je 1) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung der Fertigspritze

Die Fertigspritze sollte ungefähr 15 bis 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annimmt. Die Fertigspritze sollte bis zum Gebrauch in der Originalverpackung aufbewahrt und die Nadelschutzkappe erst unmittelbar vor der Injektion entfernt werden. Die Lösung sollte vor Gebrauch optisch im Sichtfenster geprüft werden. Die Fertigspritze darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe erscheint.

Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

Hinweise zur Handhabung des Fertigpens

Der Fertigpen sollte ungefähr 15 bis 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit er Raumtemperatur annimmt. Der Fertigpen sollte bis zum Gebrauch in der Originalverpackung aufbewahrt und die Nadelschutzkappe erst unmittelbar vor der Injektion entfernt werden. Die Lösung sollte vor Gebrauch optisch im Sichtfenster geprüft werden. Der Fertigpen darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe erscheint.

Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1532/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Januar 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

V011