



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6649

BUENOS AIRES, 19 AGO 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-15691-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de una nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada ARZERRA/OFATUMUMAB, Forma Farmaceutica CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 20mg/ml, autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES por el Certificado N°56.666.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463 y Decreto 150/92 y disposición 4622/12

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a Certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

Que a fojas 565 Y 566 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obra un informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de

Rp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6649

Medicamentos.

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. la nueva indicación y los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada ARZERRA/OFATUMUMAB, Forma Farmacéutica CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 20mg/ml, autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES por el Certificado N°56.666, y la Disposición N° 1832/12, cuyos textos obran a fojas: 33 a 86; desglosándose los correspondientes a fojas 33 a 50.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1832/12 el prospecto autorizado por las fojas 33 a 50 aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.666 en los términos de la Disposición 6077/97.

Rp.
f.

Dur



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6649**

ARTICULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-15691-14-0

DISPOSICIÓN N° **6649**

PER

Rp.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **6649** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 56.666 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: ARZERRA/OFATUMUMAB 20mg/ml

Forma Farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 20mg/ml

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1832/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-11475-11-4

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
INDICACIONES	LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA EN PACIENTES REFRACTARIOS A FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB.	LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA EN PACIENTES REFRACTARIOS A FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB; LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA SIN TRATAMIENTO PREVIO.
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 7531/14	Fojas 33 a 86; desglosándose los correspondientes a fojas 33 a 50

RUB



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM en la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.666 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....
19 AGO 2015

Expediente N° 1-47-15691-14-0

DISPOSICION N°

6649

ep.
Rel

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

6649



19 AGO 2015

PROYECTO DE PROSPECTO

**ARZERRA®
OFATUMUMAB 20 mg/ml
Concentrado para solución para perfusión**

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml de ARZERRA® contiene:

Ofatumumab 20 mg; Acetato de sodio trihidratado 6,80 mg; Edetato disódico (EDTA) 0,019 mg; Polisorbato 80 0,20 mg; L-Arginina 10,00 mg; Cloruro de sodio 2,98 mg; Ácido clorhídrico diluido c.s. pH 5,5; Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

(Cada vial de 5 ml de ARZERRA® contiene: Ofatumumab 100 mg).

(Cada vial de 50 ml de ARZERRA® contiene: Ofatumumab 1.000 mg).

ARZERRA® contiene 34,8 mg de sodio por dosis de 300 mg y 232 mg de sodio por dosis de 2.000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal (código ATC: L01XC10).

INDICACIONES

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) sin tratamiento previo:

En combinación con un régimen basado en alquilantes, ARZERRA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC quienes no habían recibido tratamiento previamente y no son candidatos para tratamiento basado en fludarabina.

Leucemia Linfocítica Crónica recaída o Refractaria:

ARZERRA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC CD20 positiva refractarios al tratamiento o con recaída de la enfermedad

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) que se une específicamente a un epítopo bien diferenciado que abarca los loops extracelulares grande y pequeño de la molécula CD20. La molécula CD20 es una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta linfocito B maduro y en tumores de células B. Los tumores de células B incluyen LLC (generalmente asociados con niveles más bajos de expresión de CD20) y linfomas no Hodgkin (donde > 90% de los tumores presentan niveles elevados de expresión de CD20). La molécula CD20 no se desprende de la superficie celular y no se internaliza tras la unión del anticuerpo.

La unión de ofatumumab al epítopo proximal a la membrana de la molécula CD20 induce el reclutamiento y la activación de la vía del complemento en la superficie celular, que origina citotoxicidad dependiente del complemento y consiguiente lisis de las células tumorales. Se ha demostrado que ofatumumab induce de manera importante la lisis de las células con elevados niveles de expresión de las moléculas de defensa del complemento.

Adicionalmente, la unión de ofatumumab induce muerte celular mediante citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. También se ha demostrado ofatumumab induce la lisis celular de

gr

BORRADOR

células con alto y bajo grado de expresión de CD20 y en células resistentes a rituximab.

Efectos farmacodinámicos

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron tras la primera perfusión de ofatumumab en pacientes con neoplasias hematológicas. En pacientes con LLC refractaria, la mediana del descenso en el recuento de células B fue de un 22% después de la primera perfusión y de un 92% en la octava perfusión semanal. En la mayoría de los pacientes el recuento de células B periféricas se mantuvo bajo durante el resto del tratamiento, y permaneció menor a la basal hasta 15 meses después de la última dosis en pacientes que respondieron.

En pacientes con LLC sin tratamiento previo, la disminución media en el recuento de células B después del primer ciclo y antes del sexto ciclo mensual fue 94% y >99% para ofatumumab en combinación con clorambucilo, y 73% y 97% para clorambucilo solo. A los 6 meses después de la última dosis, las reducciones medias en las cuentas de células B fueron >99% para ofatumumab en combinación con clorambucilo y 94% para clorambucilo solo.

Inmunogenicidad

Existe potencialmente inmunogenicidad con proteínas terapéuticas como ofatumumab.

Se probaron muestras séricas de más de 440 pacientes en todo el programa clínico en CLL para anticuerpos anti-ofatumumab durante y después periodos de tratamiento que fueron desde 4 hasta 45 semanas (mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas o electroquimioluminiscencia). No hubo formación de anticuerpos anti-ofatumumab en pacientes con LLC después del tratamiento con ofatumumab.

Estudios clínicos

Se evaluó la eficacia de **ARZERRA**[®] en dos estudios clínicos (OMB110911 y OMB115991) en pacientes con LLC sin tratamiento previo y, considerados como inapropiados para tratamiento basado en fludarabina, y dos estudios clínicos (Hx-CD20-406 y Hx-CD20-402) en pacientes con LLC recaída o refractaria. OMB115991 también incluyó una serie de pacientes con LLC recaída.

LLC sin tratamiento previo:

El estudio OMB110911 (randomizado, abierto, paralelo, multicéntrico) evaluó la eficacia de ofatumumab en combinación con clorambucilo comparado con clorambucilo solo en 447 pacientes con LLC sin tratamiento previo considerados inapropiados para tratamiento basado en fludarabina (por ej, debido a edad avanzada o presencia de co-morbilidades). Los pacientes recibieron ya sea ofatumumab en perfusiones intravenosas mensuales (Ciclo 1: 300 mg el día 1 y 1.000 mg el día 8. Ciclos subsecuentes: 1.000 mg el día 1 cada 28 días) en combinación con clorambucilo (10 mg/m² oralmente los días 1 - 7 cada 28 días) o clorambucilo solo (10 mg/m² oralmente los días 1 - 7 cada 28 días). Los pacientes recibieron tratamiento por un mínimo de 3 meses hasta la mejor respuesta o hasta un máximo de 12 ciclos. La edad media fue 69 años (rango: 35 a 92 años), 63% fueron hombres, y 89% fueron de raza blanca. Aproximadamente 60% de los pacientes recibieron 3 - 6 ciclos de ofatumumab y 32% recibieron 7 - 12 ciclos. El número medio de ciclos completados por los pacientes fue 6 (dosis total 6.300 mg de ofatumumab).

El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión media (SLP) fue evaluado por un Comité de Respuesta Independiente ciego (IRC por siglas en inglés) usando las guías actualizadas del Grupo de Trabajo auspiciado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCIWG por sus siglas en inglés) (2008). El índice general de respuesta (ORR por sus siglas en inglés) incluyendo respuesta completa (CR por sus siglas en inglés) también fue evaluada por un IRC usando las guías NCIWG 2008.

Ofatumumab en combinación con clorambucilo demostró significancia estadística, 71% de mejoría en la SLP comparado con clorambucilo solo (HR: 0,57; 95% IC: 0,45 - 0,72) (Ver **Tabla 1, Figura 1**). Se

BORRADOR

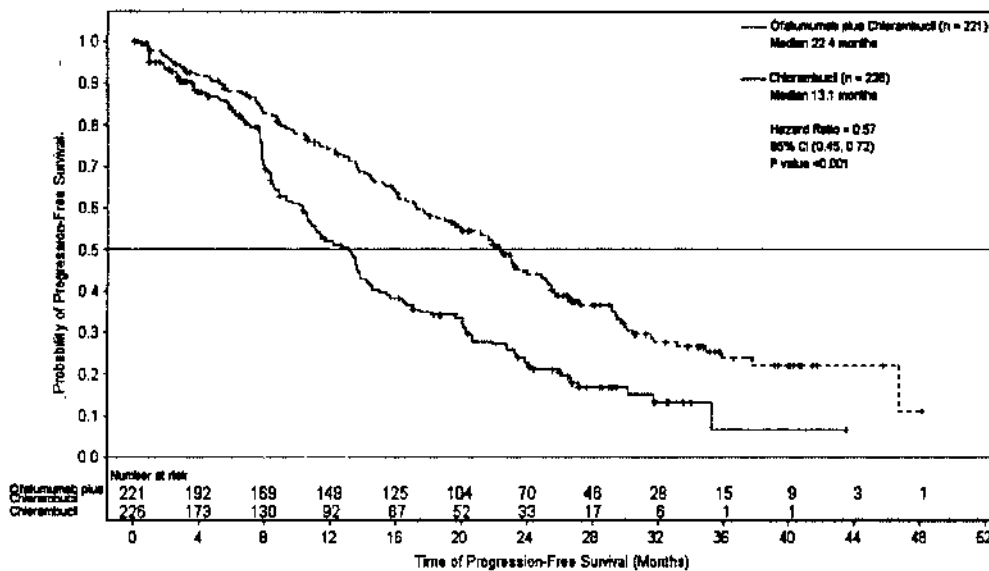
observó beneficio en la SLP con la adición de ofatumumab en todos los pacientes, incluyendo aquellos con características biológicas de alto riesgo (tales como pérdida de 17p o 11q, estado no mutado de IgVH, $\beta 2M > 3.500 \mu\text{g/l}$, y expresión del ZAP-70).

Tabla 1. Resumen de SLP con Ofatumumab en Combinación con Clorambucilo Comparado con Clorambucilo en LLC sin tratamiento previo.

Análisis del Primario y Subgrupos de SLP por el IRC, Meses	Clorambucilo (N=226)	Ofatumumab y Clorambucilo (N=221)
Medio, todos los pacientes	13,1	22,4
95% IC	(10,6 - 13,8)	(19,0 - 25,2)
Proporción de Riesgo	0,57 (0,45 - 0,72)	
Valor P	p<0,001	
Edad ≥ 75 años (n = 119)	12,2	23,8
Pérdida de 17p o 11q (n = 90)	7,9	13,6
IgVH mutado ($\leq 98\%$) (n= 177)	12,2	30,5
IgVH no mutado ($> 98\%$) (n= 227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3.500 \mu\text{g/l}$ (n= 109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3.500 \mu\text{g/l}$ (n= 322)	11,6	19,6
ZAP-70 positivo (n= 161)	9,7	17,7
ZAP-70 negativo (n= 100)	13,8	25,6

Abreviaciones: $\beta 2M$ = Beta-2-microglobulina, CI= Intervalo de Confianza; LLC= Leucemia Linfocítica Crónica, IgVH= Región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, IRC= Comité de Respuesta Independiente, N= número, SLP= Sobrevida Libre de Progresión, ZAP= Proteína Kinasa Asociada a la Cadena Zeta 70

Figura 1. Estimados Kaplan-Meier de SLP



Cr

BORRADOR**Tabla 2.** Resumen de Objetivos Secundarios de Ofatumumab en Combinación con Clorambucilo Comparado con Clorambucilo en LLC sin tratamiento previo

Objetivos Secundarios evaluados por el IRC	Clorambucilo (N=226)	Ofatumumab y Clorambucilo (N=221)
ORR (%)	69	82
95% IC	(62,1 - 74,6)	(76,7 - 87,1)
Valor P	p<0,001	
CR (%)	1	12
CR con Negatividad de MRD (%)	0	37
Duración de Respuesta Media, todos los Pacientes, meses	13,2	22,1
95% IC	(10,8 - 16,4)	(19,1 - 24,6)
Valor P	p<0,001	

Abreviaciones: CI= Intervalo de Confianza; LLC= Leucemia Linfocítica Crónica, CR= Respuesta Completa, IRC= Comité de Respuesta Independiente, MRD= Enfermedad Mínima Residual, N= número, ORR= tasa de respuesta global

El estudio OMB115991 evaluó la eficacia de ofatumumab en combinación con bendamustina en 44 pacientes con LLC sin tratamiento previo considerados inapropiados para tratamiento basado en fludarabina. Los pacientes recibieron ofatumumab en perfusión intravenosa mensual (Ciclo 1 300 mg el día 1 y 1.000 mg el día 8, ciclos subsecuentes: 1.000 mg el día 1 cada 28 días) en combinación con bendamustina 90 mg/m² vía intravenosa los días 1-2 cada 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 3 ciclos hasta la mejor respuesta o un máximo de 6 ciclos. El número medio de ciclos completados por los pacientes fue 6 (dosis total 6.300 mg de ofatumumab).

El objetivo primario fue la ORR evaluada por el investigador de acuerdo a las guías del NCIWG 2008. Los resultados de este estudio demostraron que ofatumumab en combinación con bendamustina es un tratamiento efectivo arrojando una ORR de 95% (95% IC: 85 - 99) y una CR de 43%. Más de la mitad de los pacientes (56%) con CR fueron MRD negativos después de completar el tratamiento en estudio.

LLC recaída o refractaria:**Monoterapia**

Ofatumumab se administró como monoterapia a 223 pacientes con LLC refractaria (estudio Hx-CD20-406). La edad mediana de los pacientes fue 64 años (rango: 41 a 87 años) y la mayoría fueron hombres (73%) y blancos (96%). Los pacientes recibieron una mediana de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57%). De estos 223 pacientes, 207 fueron refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab (n=95), o fueron refractarios a fludarabina y tuvieron linfadenopatía voluminosa (definida como por lo menos un nódulo linfático > 5 cm) y fueron inadecuados para el tratamiento con alemtuzumab (enfermedad voluminosa refractaria a fludarabina, n=112). Se tuvieron datos citogenéticas basales (hibridización in situ con fluorescencia (FISH) disponibles para 209 pacientes. 36 pacientes tuvieron cariotipo normal y se detectaron aberraciones cromosómicas en 174 pacientes; hubo 47 pacientes con delección 17p, 73 pacientes con delección 11q, 23 pacientes con trisomía 12q, y 31 pacientes con delección 13q como la única aberración.

Los pacientes recibieron 300 mg de ofatumumab en la primera perfusión y 2.000 mg de ofatumumab para todas las perfusiones subsiguientes. El esquema de perfusión fue 8 perfusiones semanales consecutivas, seguidas 5 semanas después de una perfusión única para los 4 meses consecutivos. La

BORRADOR

mayoría de los pacientes (90%); 200/223) recibieron por lo menos 8 perfusiones, 68% (152/223) recibieron por lo menos 10 perfusiones y 51% (113/223) recibieron todas las 12 perfusiones.

La variable primaria de este estudio en curso fue evaluar la eficacia de ofatumumab en las poblaciones de pacientes, medida mediante la tasa de respuesta durante un período de 24 semanas. La respuesta general fue evaluada por un IRC utilizando los lineamientos del (NCIWG) 1996 para LLC.

La ORR fue 49% en el grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab y 43% en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina (Ver la **Tabla 3** para un resumen de los datos de eficacia del estudio). Adicionalmente, un grupo de pacientes (n=16) que fueron intolerantes/inelegibles para el tratamiento con fludarabina y/o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab y que no fueron incluidos en ninguno de los dos grupos anteriores fueron tratados con ofatumumab; la ORR en este grupo fue 63% (IC del 95,3%: 35, 85). Todas las respuestas fueron remisión parcial, exceptuando un paciente en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina que alcanzó una remisión completa. Enfermedad estable fue la mejor respuesta para 35% del grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab y 46% en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina. Enfermedad progresiva fue la mejor respuesta en un 5% en el grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab y 8% en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina.

Tabla 3. Resumen de Respuesta a Ofatumumab en Pacientes con LLC Refractaria

Variable	Refractario a Fludarabina y Alemtuzumab n = 95	Enfermedad Voluminosa Refractario a Fludarabina n = 112
Tasa de Respuesta Global Respondedores, n (%) 95,3% IC (%)	47 (49) 39 - 60	48 (43) 33 - 53
Tasa de respuesta en pacientes con tratamiento previo con rituximab Respondedores, n (%) 95% IC (%)	25/56 (45) 31 - 59	23/61 (38) 26 - 51
Tasa de respuesta en pacientes con anomalías cromosómicas Delección 17p Respondedores, n (%) 95% IC (%)	10/27 (37) 19 - 58	4/19 (21) 6 - 46
Delección 11q Respondedores, n (%) 95% IC (%)	15/32 (47) 29 - 65	19/36 (53) 35 - 70
Mediana de sobrevida global Meses 95% IC (%)	13,9 9,9 - 18,6	17,4 15,0 - 24,0
Sobrevida Libre de Progresión Meses 95% IC (%)	4,6 3,9 - 6,3	5,5 4,6 - 6,4

Ch

BORRADOR

Mediana de duración de la Respuesta Meses 95% IC (%)	5,5 3,7 - 7,2	6,4 4,6 - 7,0
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento para LCC Meses 95% IC (%)	8,5 7,2 - 9,9	8,2 7,0 - 9,3

También se demostraron mejorías en los componentes de los criterios de respuesta NCIWG. Estos incluyeron mejorías asociadas con síntomas constitucionales, linfadenopatía, organomegalia o citopenias (Ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Resumen de Mejoría Clínica con una Duración Mínima de 2 Meses en pacientes con Anormalidades en Situación bBasal

Variable de Eficacia o Parámetro Hematológico ^a	Pacientes con Beneficios/Pacientes con Anormalidad en situación Basal (%)	
	Refractarios Fludarabina y Alemtuzumab	Voluminoso Refractario a Fludarabina
<i>Recuento de linfocitos</i>		
Disminución ≥50%	49/71 (69)	67/94 (71)
Normalización (≤4x10 ⁹ /l)	36/71 (51)	40/94 (43)
Resolución Completa de Síntomas Constitucionales ^b	21/47 (45)	37/61 (61)
<i>Linfadenopatía ^c</i>		
Mejoría ≥50%	51/88 (58)	59/105 (56)
Resolución Completa	17/88 (19)	16/105 (15)
<i>Esplenomegalia</i>		
Mejoría ≥50%	27/47 (57)	38/64 (59)
Resolución Completa	23/47 (49)	26/64 (41)
<i>Hepatomegalia</i>		
Mejoría ≥50%	14/24 (58)	18/30 (60)
Resolución Completa	11/24 (46)	16/30 (53)
Hemoglobina <11 g/dl en situación basal hasta >11 g/dl post-basal	12/49 (24)	15/62 (24)
Recuento de plaquetas ≤ 100x10 ⁹ /l en situación basal hasta aumento >50% a partir de la situación basal ó >100x10 ⁹ /l post-basal	19/50 (38)	29/63 (46)
Neutrófilos <1x10 ⁹ /l en situación basal a ≥1,5x10 ⁹ /l post-basal	1/17 (6)	3/13 (23)

^a Excluye las visitas de pacientes desde la primera transfusión, tratamiento con eritropoyetina o tratamiento con factores de crecimiento. Para pacientes con ausencia de datos en situación basal, la

CV

BORRADOR

última exploración/dato no programado se tomó como situación basal
^b Resolución completa de síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso) definida como la presencia de cualquier síntoma en situación basal seguida de ausencia de síntomas en el presente.
^c Linfadenopatía medida mediante la suma de productos de los diámetros mayores (SPD), evaluada mediante exploración física.

Se llevó a cabo un estudio de escalado de dosis (Hx-CD20-402) en 33 pacientes con LLC recaída o refractaria. La mediana de la edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo: 27 a 82 años), la mayoría fueron hombres (58%) y todos eran blancos. El tratamiento con ofatumumab (administrado como 4 perfusiones semanales) obtuvo una tasa de respuesta objetiva de 48% en el grupo de dosis más alta (n=27; 1ª dosis: 500 mg; 2ª, 3ª y 4ª dosis: 2.000 mg) e incluyó 12 remisiones parciales y una remisión nodular parcial. Para el grupo de dosis más alta, la mediana del tiempo a la progresión fue 15,6 semanas (95% IC: 15-22,6) en análisis completo de la población, y de 23 semanas (IC: 20-31,4) en los respondedores. La duración de la respuesta fue 16 semanas (IC: 13,3 – 19,0) y el tiempo hasta el próximo tratamiento para LLC fue 52,4 semanas (IC: 36,9 – no estimable).

Tratamiento combinado

El estudio OMB115991 evaluó la eficacia de ofatumumab en combinación con bendamustine en 53 pacientes con LLC recaída con ≥ 1 a la terapia previa.

Los pacientes recibieron ofatumumab en perfusión intravenosa mensual (ciclo 1: 300 mg el día 1 y 1000mg el día 8, ciclos subsecuentes: 1000 mg el día 1 cada 28 días) en combinación con bendamustina (70 mg/ m² intravenosa los días 1-2 cada 28 días).

Los pacientes que recibieron tratamiento durante un mínimo de 3 ciclos hasta la mejor respuesta o hasta un máximo de 6 ciclos.

El número medio de ciclos completados por los pacientes fue de 6 (dosis total de 6.300mg de ofatumumab)

El objetivo primario fue la ORR evaluada por el investigador de acuerdo a las guías del NCI-WG 2008.

Los resultados de este estudio demostraron que ofatumumab en combinación con bendamustina es una terapia efectiva para pacientes con LLC una recaída arrojando una ORR de 74% (95% CI: 58.67 to 84.74) y una CR de 11%.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Ofatumumab se administra mediante perfusión intravenosa; por lo tanto, la absorción no es aplicable.

Las concentraciones plasmáticas máximas de ofatumumab se observaron generalmente al final o inmediatamente después de la perfusión. Los datos farmacocinéticos procedentes de 215 pacientes con LLC refractaria estuvieron disponibles. El valor de la media geométrica de C_{máx} fue 61 µg/ml tras la primera perfusión (300 mg); después de la octava perfusión semanal (siete perfusiones de 2.000 mg), el valor de la media geométrica de C_{máx} fue de 1.391 µg/ml y el valor de la media geométrica del AUC_(0-∞) fue de 463.418 µg.h/ml; después de la duodécima perfusión, (cuatro perfusiones mensuales de 2.000 mg), el valor de la media geométrica de C_{máx} fue 827 µg/ml y el valor de la media geométrica del AUC_(0-∞) fue 203.535 µg.h/ml. En pacientes con LLC sin tratamiento previo recibiendo ARZERRA® y clorambucilo, los valores medios geométricos C_{máx} después de la primera perfusión (300 mg), la perfusión de 1.000 mg el día 8, y la perfusión de 1000 mg al cuarto ciclo mensual fueron 52 µg/ml, 241 µg/ml, and 285 µg/ml, respectivamente; el valor medio geométrico AUC_(0-τ) al cuarto ciclo fue 65.100 µg.h/ml.

Distribución

Ofatumumab tiene un volumen de distribución pequeño, con valores medios de V_{ss} que van desde 1,7 hasta 8,1l a través de los estudios, niveles de dosis y número de perfusión.

Ch

BORRADOR

Biotransformación

Ofatumumab es una proteína para la cual se espera que la ruta metabólica sea la degradación en pequeños péptidos y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas omnipresentes. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

Eliminación

Ofatumumab es eliminado de dos formas: Una ruta target-independiente como otras moléculas IgG y una ruta target-dependiente que está relacionada con la unión a células B. Hubo una reducción rápida y sostenida de las células B CD20+ después de la primera perfusión de ofatumumab, dejando un número reducido de células CD20+ disponibles para que el anticuerpo se una en las perfusiones posteriores. Como resultado, los valores de clearance de ofatumumab fueron menores y los valores de $t_{1/2}$ fueron significativamente mayores tras las perfusiones posteriores que tras la perfusión inicial; durante las perfusiones semanales repetidas, los valores del AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de ofatumumab aumentaron más que la acumulación esperada basándose en los datos de la primera perfusión.

En los estudios en pacientes con LLC recaída o refractaria, los valores geométricos medios para Cl y $t_{1/2}$ fueron 64 ml/h (intervalo 4,3 - 1,122 ml/h) y 1,3 días (intervalo 0,2-6,0 días) después de la primera perfusión, 8,5 ml/h (intervalo 1,3 - 41,5 ml/h) y 11,5 días (intervalo 2,3-30,6 días) después de la cuarta perfusión, 11,7 ml/h (intervalo 3,9 - 54,2 ml/h) y 13,6 días (intervalo 2,4 - 36,0 días) después de la octava perfusión, y 12,1 ml/h (intervalo 3,0 - 23,6 ml/h) y 11,5 días (intervalo 1,8 - 36,4 días) después de la duodécima perfusión.

En pacientes con LLC sin tratamiento previo recibiendo **ARZERRA**[®] y clorambucilo, los valores geométricos medios para Cl y $t_{1/2}$ para **ARZERRA**[®] fueron 15,4 ml/h (rango 4,1 - 146 ml/h) y 18,5 días (rango 2,7 - 82,6 días) después de la cuarta perfusión.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En el análisis farmacocinético de un estudio cruzado de una población de pacientes con edades comprendidas entre 21 y 87 años, la edad no resultó ser un factor significativo en la farmacocinética de ofatumumab.

Niños y adolescentes

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

Género

En el análisis de la población de un estudio cruzados, el género tuvo un efecto moderado (12 %) en el volumen de distribución central de ofatumumab, con valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC mayores observados en mujeres (el 48% de los pacientes del análisis fueron hombres y el 59% fueron mujeres); estos efectos no se consideran clínicamente relevantes y no se recomiendan ajustes de la dosis.

Insuficiencia renal

No se encontró que el clearance de creatinina basal calculada fuera un factor significativo en la farmacocinética de ofatumumab en un estudio cruzado de una población con valores de clearance de creatinina calculada en un rango de 26 a 287 ml/min. No se recomienda un ajuste de la dosis para insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina >30 ml/min). No existen datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se condujeron estudios formales para examinar el efecto de la insuficiencia hepática. Las moléculas IgG1 como ofatumumab son catabolizadas por enzimas proteolíticas omnipresentes, que no están

CH

BORRADOR

restringidas al tejido hepático; por lo tanto, es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de ofatumumab.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ARZERRA® se administra en perfusión intravenosa y debe diluirse antes de la administración (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

ARZERRA® debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamientos antitumorales y en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación completa de forma inmediata.

Premedicación

Los pacientes deben recibir los siguientes agentes como premedicación de 30 minutos a 2 horas antes de cada perfusión:

LLC sin tratamiento previo:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1.000 mg (o equivalente), más
- antihistamínico oral o intravenoso (difenhidramina 50 mg o cetirizina 10 mg o equivalente), más
- corticoesteroides intravenosos (prednisolona 50 mg o equivalente).

Después de la primera y segunda perfusión, si el paciente no experimenta una reacción adversa grave (ADR por sus siglas en inglés), la pre-medicación con un corticosteroide para perfusiones subsecuentes puede reducirse u omitirse, a discreción del médico.

LLC Recaída o Refractaria:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1.000 mg (o equivalente), más
- antihistamínico oral o intravenoso (difenhidramina 50 mg o cetirizina 10 mg o equivalente), más
- corticoesteroides intravenosos (prednisolona 100 mg o equivalente como monoterapia o prednisolona 50 mg o equivalente cuando es usado en combinación).

Si la perfusión de la segunda semana se completa sin una ADR grave, la dosis de corticosteroide puede reducirse para las perfusiones 3 a 8, a discreción del médico.

Antes de la novena perfusión (primera perfusión mensual), los pacientes deben recibir la dosis completa de agentes de premedicación ya descrita. Si la novena perfusión se completa sin una ADR grave, la dosis puede reducirse al equivalente de 50 mg de prednisolona a discreción del médico.

Posología

LLC sin tratamiento previo:

La dosis recomendada y el esquema de administración es de 300 mg el día 1, seguido 1 (una) semana después, de 1.000 mg el día 8 (ciclo 1), seguido de 1.000 mg el día 1 de los ciclos subsecuentes hasta la mejor respuesta o un máximo de 12 ciclos (cada 28 días).

- *Primera perfusión*

La velocidad inicial de la primera perfusión de **ARZERRA®** debe ser 12 ml/h. Durante la perfusión, la velocidad debe aumentarse cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/h (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

- *Perfusiones posteriores*

Si la primera perfusión se ha completado sin ADRs graves relacionados con la perfusión, las perfusiones subsecuentes pueden iniciarse a una velocidad de 25 ml/h y deben aumentarse cada 30 minutos hasta

Ch

BORRADOR

un máximo de 400 ml/h (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

LLC Recaída o Refractaria:

Terapia combinada

La dosis recomendada y el esquema de administración es de 300 mg el día 1, seguido 1 (una) semana después, de 1.000 mg el día 8 (ciclo 1), seguido de 1.000 mg el día 1 de los ciclos subsecuentes hasta la mejor respuesta o un máximo de 6 ciclos (cada 28 días).

- *Primera perfusión*

La velocidad inicial de la primera perfusión de **ARZERRA**[®] debe ser 12 ml/h. Durante la perfusión, la velocidad debe aumentarse cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/h (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

- *Perfusiones posteriores*

Si la primera perfusión se ha completado sin ADRs graves relacionados con la perfusión, las perfusiones subsecuentes pueden iniciarse a una velocidad de 25 ml/h y deben aumentarse cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/h (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

Monoterapia

La dosis recomendada es 300 mg para la primera perfusión y 2.000 mg para todas las perfusiones posteriores.

El esquema de perfusión es 8 perfusiones semanales consecutivas, seguidas 4 - 5 semanas después de 4 perfusiones mensuales consecutivas (es decir, cada 4 semanas).

- *Primera y segunda perfusión*

La velocidad inicial de la primera y la segunda perfusión de **ARZERRA**[®] debe ser 12 ml/hora. Durante la perfusión, la velocidad se debe aumentar cada 30 minutos hasta un máximo de 200 ml/hora (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

- *Perfusiones posteriores*

Si la segunda perfusión se ha completado sin reacciones adversas graves del medicamento relacionadas con la perfusión (ADR, por sus siglas en inglés), las perfusiones restantes pueden comenzar a una velocidad de 25 ml/hora y la velocidad se debe aumentar cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/hora (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**).

- *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento - en pacientes con LLC sin tratamiento previo y LLC recaída o refractaria*

Las ADR pueden conducir a utilizar velocidades de perfusión más lentas.

- En el caso de una ADR de leve a moderada, la perfusión debe interrumpirse y reiniciarse a la mitad de la velocidad de perfusión que se aplicaba en el momento de la interrupción, cuando el estado del paciente sea estable. Antes de interrumpir la perfusión debido a una ADR, si la velocidad de perfusión no se ha incrementado desde la velocidad inicial de 12 ml/hora, la perfusión debe reiniciarse a una velocidad de 12 ml/hora, velocidad de perfusión estándar. La velocidad de perfusión se puede seguir incrementando de acuerdo a los procedimientos estándar, de acuerdo al criterio médico y a la tolerancia del paciente (no sobrepasar el aumento de la velocidad cada 30 minutos).
- En el caso de una ADR grave, la perfusión debe interrumpirse y reiniciarse a una velocidad de perfusión de 12 ml/hora, cuando el estado del paciente sea estable. La velocidad de perfusión se puede seguir incrementando de acuerdo a los procedimientos estándar, de acuerdo al criterio del médico y a la tolerancia del paciente (no sobrepasar el aumento de la velocidad cada 30 minutos).

Ch

BORRADOR

Población pediátrica

La seguridad y efectividad de **ARZERRA**[®] no han sido establecidas en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias sustanciales en la seguridad y la eficacia relacionadas con la edad (Ver **Estudios Clínicos**). En base a los datos de seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requieren ajustes de la dosis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales con **ARZERRA**[®] en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomiendan ajustes de la dosis para insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina > 30 ml/min) (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales con **ARZERRA**[®] en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, es improbable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran una modificación de la dosis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES

No se han descripto hasta el momento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones debidas a la perfusión

Ofatumumab intravenoso se ha asociado con reacciones debidas a la perfusión. Estas reacciones pueden resultar en la interrupción temporal o la suspensión del tratamiento o muerte. Las premedicaciones atenúan las reacciones debidas a la perfusión, pero éstas pueden seguir apareciendo, predominantemente durante la primera perfusión (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Las reacciones debidas a la perfusión pueden incluir, pero no están limitadas a reacciones anafilactoides, broncoespasmo, eventos cardiacos, (por ej. isquemia del miocardio/infarto, bradicardia), escalofríos/estremecimiento, tos, síndrome de liberación de citoquinas, diarrea, disnea, fatiga, rubefacción, hipertensión, hipotensión, náuseas, dolor, edema pulmonar, prurito, pirexia, erupción y urticaria. Incluso con la premedicación, tras el uso de ofatumumab se han notificado reacciones graves, incluyendo síndrome de liberación de citoquinas. En los casos de reacción grave debida a la perfusión, la perfusión de **ARZERRA**[®] debe ser interrumpida inmediatamente e iniciar el tratamiento sintomático (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para los cambios en las velocidades de la perfusión después de reacciones a la perfusión).

Las reacciones debidas a la perfusión aparecen con mayor frecuencia en el primer día de perfusión y tienden a disminuir con las perfusiones posteriores. Los pacientes con un historial de función pulmonar disminuida pueden tener mayor riesgo de complicaciones pulmonares debido a reacciones graves y se deben monitorizar estrechamente durante la perfusión de ofatumumab.

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes con LLC, puede aparecer síndrome de lisis tumoral (SLT) con el uso de ofatumumab. El manejo del SLT incluye la corrección de las alteraciones electrolíticas, monitoreo de la función renal, mantenimiento del balance de fluidos y tratamiento de soporte.

Ch

BORRADOR

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte en pacientes con LLC que reciben farmacoterapia citotóxica, incluyendo ofatumumab. Se debe valorar la realización de un diagnóstico de LMP en cualquier paciente en tratamiento con **ARZERRA**® que notifique la aparición de nuevos signos y síntomas neurológicos o cambios en los signos y síntomas neurológicos preexistentes. Si se sospecha de un diagnóstico de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con **ARZERRA**® y remitir el paciente a un neurólogo.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad y la capacidad para generar una respuesta primaria o anamnésica a la inmunización con vacunas vivas atenuadas o inactivadas durante el tratamiento con ofatumumab. La respuesta a la vacunación podría verse afectada cuando se agotan las células B. Se deben valorar los riesgos y los beneficios de la vacunación de pacientes durante el tratamiento con ofatumumab.

Infección y/o reactivación de infección por Virus de Hepatitis B

En tratados con medicamentos clasificados como anticuerpos citolíticos dirigidos al CD20, incluyendo **ARZERRA**® puede ocurrir infección por virus de la Hepatitis B (HBV) y reactivación, resultando, en algunos casos, en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han reportado casos en pacientes positivos al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y también en aquellos que son positivos para anticuerpos contra el antígeno core del virus de la hepatitis (anti-HBc) pero son HBsAg negativos. También ha ocurrido reactivación en pacientes que parecen haber resuelto la infección por hepatitis B (p.ej. HBsAg negativos, anti-HBc positivos, y positivos para anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B [anti-HBs]).

La reactivación de la Hepatitis B es definida como un abrupto aumento de la replicación del HBV manifestado como un rápido aumento del nivel sérico del ADN del HBV o la detección de HBsAg en una persona que previamente era HBsAg negativa y anti-HBc positiva. La reactivación de la replicación del HBV frecuentemente es seguida de hepatitis, p.ej., aumento de los niveles de transaminasas y, en casos graves, aumento de los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Se debe monitorear a todos los pacientes en búsqueda de infección por HBV mediante la medición de HBsAg y anti-HBc antes del inicio del tratamiento con **ARZERRA**®. Para aquellos pacientes que presentan evidencia de infección previa por hepatitis B (HBsAg negativos, anti-HBc positivos), debe consultarse a médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B para el monitoreo e inicio de terapia antiviral para HBV. No debe iniciarse el tratamiento con **ARZERRA**® en pacientes con evidencia de infección por hepatitis B activa (HBsAg positivos) hasta que la infección haya sido adecuadamente tratada.

Los pacientes con evidencia de infección previa por HBV deben ser monitoreados para signos clínicos y de laboratorio de hepatitis o reactivación de HBV durante el tratamiento actual y durante 6-12 meses después de la última perfusión de **ARZERRA**®. Se ha reportado reactivación de HBV hasta 12 meses después de la terminación del tratamiento. La discontinuación de la terapia antiviral para HBV debe discutirse con médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B.

Los pacientes que desarrollen la reactivación de HBV mientras estén recibiendo **ARZERRA**®, deben interrumpir inmediatamente tanto **ARZERRA**® como cualquier quimioterapia concomitante, e instituirse el tratamiento apropiado. Existen datos insuficientes en relación con la seguridad en pacientes que hayan desarrollado reactivación por HBV y que reanuden **ARZERRA**®. La reanudación de **ARZERRA**® en pacientes que hayan resuelto la reactivación por HBV debe discutirse con médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B.

Cardiovascular

Los pacientes con historial de enfermedad cardíaca se deben monitorizar estrechamente. Se debe

ar

BORRADOR

interrumpir el tratamiento con **ARZERRA**[®] en los pacientes que experimentan arritmias cardíacas graves o potencialmente mortales.

Obstrucción intestinal

Se ha notificado obstrucción intestinal en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CD20, incluyendo ofatumumab. Se debe evaluar a los pacientes que presentan dolor abdominal, especialmente al principio del ciclo de tratamiento con ofatumumab, e iniciar el tratamiento adecuado.

Monitoreo de valores analíticos de laboratorio

Se han reportado citopenias, incluyendo neutropenia prolongada y de aparición tardía, durante el tratamiento con **ARZERRA**[®]. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuentos de neutrófilos y de plaquetas a intervalos regulares durante el tratamiento con ofatumumab, y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias.

Interacciones

Ofatumumab no tiene efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de clorambucilo o su metabolito activo, la mostaza del ácido fenilacético.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos. La administración intravenosa y subcutánea en monos trajo como consecuencia una reducción esperada en el recuento de células B linfoides y periféricas, sin hallazgos toxicológicos asociados. Como se preveía, se observó una reducción en la respuesta inmune humoral de tipo IgG a keyhole limpet haemocyanin (KLH, hemocianina de Megathura crenulata (lapa californiana)), pero no hubo efectos en las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado. En unos pocos animales, se produjo un aumento de la destrucción de glóbulos rojos presumiblemente como resultado de los anticuerpos antifármaco que recubren los glóbulos rojos de los monos. Se observó el correspondiente aumento en los recuentos de reticulocitos en estos monos, que fue indicativo de una respuesta regenerativa en médula ósea. La administración intravenosa de 100 mg/kg de ofatumumab una vez a la semana en monas cinomolgus preñadas, entre los días 20 y 50 de gestación, no provocó toxicidad fetal o maternal o teratogenicidad. Dado que ofatumumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad con ofatumumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de ofatumumab en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto en mujeres embarazadas.

Se deben tomar precauciones para evitar el embarazo y se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con **ARZERRA**[®] y durante por lo menos 6 meses después del último tratamiento con **ARZERRA**[®]. **ARZERRA**[®] no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio para la madre sea mayor que el posible riesgo para el feto.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos en relación con la toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrional/fetal (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de ofatumumab en humanos durante la lactancia. No se sabe si ofatumumab se secreta en la leche humana, sin embargo la IgG es secretada en la leche humana. Los

Ch

BORRADOR

datos publicados sugieren que el consumo de leche materna en recién nacidos y bebés no da lugar a una absorción importante de estos anticuerpos maternos en circulación.

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y exposición sistémica limitada a ofatumumab, se debe tener precaución al administrar **ARZERRA**[®] a mujeres amamantando.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de ofatumumab en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados en estudios con animales.

Efectos en la Capacidad para Conducir y Operar Maquinarias

No hay estudios que investiguen el efecto de ofatumumab en la capacidad para conducir o para operar maquinaria. En base a la farmacología de ofatumumab, no se predicen efectos perjudiciales para tales actividades. Al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren de juicio o habilidades motoras o cognitivas, se debe tener en mente el estado clínico del paciente y el perfil de ADR de **ARZERRA**[®].

REACCIONES ADVERSAS

Datos de Estudios Clínicos

El perfil general de seguridad de **ARZERRA**[®] en LLC (sin tratamiento previo y recaída -o refractaria) se basa en datos de 564 pacientes de los estudios clínicos (Ver **Estudios Clínicos**). Estos incluyen 250 pacientes tratados con ofatumumab solo (en pacientes con LLC recaída o refractaria), 261 pacientes tratados en combinación con un agente alquilante (en pacientes con LLC sin tratamiento previo y que no eran candidatos para tratamiento basado en fludarabina) y 53 pacientes que recibieron ofatumumab mas bendamustina en LLC recaída establecida.-

Las ADRs más frecuentemente observadas en pacientes recibiendo **ARZERRA**[®] en estudios clínicos fueron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales ocurrieron en 67% (380/564) de los pacientes durante cualquier momento durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones a la perfusión fueron Grado 1 o Grado 2 de acuerdo a su gravedad. 8% de los pacientes tuvieron reacciones a la perfusión Grado ≥ 3 durante cualquier momento del tratamiento. 2% de las reacciones a la perfusión llevaron a la discontinuación del tratamiento. No hubo reacciones fatales por la perfusión.

En el estudio piloto (OMB110911), se reportó neutropenia prolongada (definida como neutropenia Grado 3 o 4 no resuelta entre 24 y 42 días después del último tratamiento) en 41 pacientes (23 pacientes tratados con ofatumumab y, 18 pacientes tratados con clorambucilo solo). Nueve pacientes tratados con ofatumumab y 3 pacientes tratados con clorambucilo solo, tuvieron neutropenia de aparición tardía, definida como neutropenia Grado 3 ó 4 iniciando cuando menos 42 días después del último tratamiento.

A continuación se enlistan las reacciones adversas reportadas con **ARZERRA**[®] ya sea solo o en combinación con un agente alquilante por clase de órgano y sistema corporal MedDRA y frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy comunes	≥ 1 en 10
Comunes	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
Poco comunes	≥ 1 en 1000 y < 1 en 100
Raros	≥ 1 en 10000 y < 1 en 1000

CSO MedDRA	Muy Común	Común	Poco Comunes
Trastornos en sangre y Sistema Linfático	Neutropenia		

cy

BORRADOR

Trastornos del Sistema Inmune		Hipersensibilidad*	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			Síndrome de Lisis Tumoral
Trastornos Cardíacos		Taquicardia*	Bradicardia*
Trastornos Vasculares		Hipertensión*, hipotensión*	
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		Dolor faringolaríngeo*, disnea*, tos*, broncoespasmo*, malestar torácico*, congestión nasal*, hipoxia*	Edema pulmonar*
Trastornos Gastrointestinales	Náusea	Diarrea	Obstrucción de intestino delgado
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Erupción*	Prurito*, urticaria*, enrojecimiento*	
Trastornos Músculo-Esqueléticos y de Tejido Conectivo		Lumbalgia*	
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Pirexia	Fatiga*, escalofríos*, estremecimiento*, hiperhidrosis*, síndrome de liberación de citoquinas*, pirexia	

*Estos eventos parecen ser atribuidos a **ARZERRA**® como una reacción durante el establecimiento de la perfusión. Típicamente ocurrieron después de iniciar la perfusión y hasta dentro de las 24 horas después de completar la misma (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Datos Posteriores a la Comercialización

Infecciones e Infestaciones

Hepatitis B (infección y reactivación) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay datos de estudios clínicos disponibles en relación a una sobredosis de ofatumumab.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 3 viales por 5 ml cada uno y dos equipos de extensión.

Envases conteniendo 1 vial por 50 ml y dos equipos de extensión.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en su envase original externo para protegerlo de la luz.

Perfusión diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 48 horas en condiciones ambientales (menos de

Ch

6649



BORRADOR

25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la utilización, son responsabilidad del usuario y no deben ser mayores de 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Instrucciones para el Uso / Manejo

- Antes de diluir ARZERRA®

Antes de la dilución se **debe revisar el concentrado de ARZERRA®** para detectar cualquier partícula o decoloración. Ofatumumab debe ser una solución incolora a amarillo pálido. **No utilizar** el concentrado de ARZERRA® si presenta decoloración.

No se debe agitar el vial de ofatumumab para esta inspección.

- Cómo se debe diluir la solución para perfusión

Antes de la administración, el concentrado de ARZERRA® debe diluirse en una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), utilizando técnicas asépticas.

Dosis de 300 mg - Utilizar 3 viales (15 ml en total, 5 ml por vial):

- extraer y desechar 15 ml de una bolsa con 1.000 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %);
- extraer 5 ml de ARZERRA® de cada uno de los 3 viales e inyectarlos en la bolsa de 1.000 ml;
- **no se debe agitar**, mezclar la solución diluida mediante una **inversión suave**.

Dosis de 1.000 mg – Utilice 1 vial (50 ml total, 50 ml por vial):

- extraer y desechar 50 ml de una bolsa de 1.000 ml de solución de cloruro de sodio para perfusión
- extraer 50 ml de ARZERRA® de un vial (50 ml en total) e inyectarlos en la bolsa de 1000 ml
- **no se debe agitar**, mezclar la solución mediante una **inversión suave**.

Dosis de 2.000 mg – Utilizar 2 viales (100 ml en total, 50 ml por vial):

- extraer y desechar 100 ml de una bolsa con 1.000 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%);
- extraer 50 ml de ARZERRA® de cada uno de los 2 viales e inyectarlos en la bolsa de 1.000 ml;
- **no se debe agitar**, mezclar la solución diluida mediante una **inversión suave**.

- Cómo se debe administrar la solución diluida

ARZERRA® **no se debe administrar como una inyección intravenosa o en bolo**. Se debe administrar utilizando una bomba para perfusión intravenosa.

ARZERRA® concentrado para solución para perfusión no contiene conservantes; por consiguiente la dilución debe llevarse a cabo bajo condiciones asépticas. La solución diluida para la perfusión debe ser almacenada a una temperatura inferior a 25°C y debe utilizarse dentro de las 24 horas siguientes a la preparación. Transcurrido ese tiempo, se debe desechar la solución no utilizada.

ARZERRA® **no se debe mezclar o administrar como una perfusión con otros medicamentos o**

Or

BORRADOR

soluciones intravenosas. Para evitar esto, limpiar la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes y después de la administración de ofatumumab.

LLC sin tratamiento previo:

Para la primera perfusión, administre durante 4.5 horas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), a través de una vía periférica o catéter permanente, de acuerdo al esquema que sigue:

Esquema para la Perfusión 1

Tiempo (minutos)	ml/hora
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 -150	200
151-180	300
180 +	400

Si la primera perfusión se ha completado sin ADRs graves relacionadas con la perfusión, las perfusiones subsiguientes (2-13) de 1000mg deben administrarse en 4 horas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), a través de una vía periférica o catéter permanente, de acuerdo al esquema que sigue:

Esquema para las Perfusiones 2 a 13

Tiempo (minutos)	mL/hora
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

LLC Recaída o Refractaria:

La primera y la segunda perfusión se deben administrar durante más de 6,5 horas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema para las Perfusiones 1 y 2:

Tiempo (minutos)	ml/hora
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Si la segunda perfusión se ha completado **sin ninguna reacción adversa grave**, las perfusiones

6649

BORRADOR

restantes (3-12) deben ser administradas durante más de 4 horas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema para las Perfusiones 3 a 12:

Tiempo (minutos)	ml/hora
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Si se observa cualquier reacción adversa, la velocidad de perfusión se debe reducir (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Incompatibilidades

El concentrado para solución para perfusión debe ser solamente mezclado con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) (Ver **Instrucciones para el Uso / Manejo**). No se recomienda que **ARZERRA**® sea mezclado con otros medicamentos en la bolsa para perfusión.®

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.666.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS09/IPI07. GDS10/IPI08. GDS11/IPI09

Fecha de última revisión: Disp. N°.....

Ch