



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

DISPOSICIÓN N°

91312

BUENOS AIRES, 31 JUL 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-9616-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva indicación, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada ARZERRA /OFATUMUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION, autorizado por el certificado N° 56.666.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

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

Que de fojas 601 a 603 y 605 a 606 obran los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.



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

DISPOSICIÓN N° 9132

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. la nueva indicación, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada ARZERRA /OFATUMUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION, autorizado por el certificado N° 56.666.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de 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 N° 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-9616-16-1

DISPOSICIÓN N° 9132

mdg

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.-2-



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), autorizó mediante Disposición **9132** 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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: ARZERRA / OFATUMUMAB

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1832/12

Tramitado por expediente N° 1-47-12939/10-2

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO | DATO AUTORIZADO |
|---|---------------------------------|---|
| | HASTA LA FECHA | |
| PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE | Anexo de Disposición N° 6649/15 | Prospectos: fojas 469 a 493, 494 a 518 y 519 a 543, se desglosan fojas 469 a 493. Información para el paciente: fojas 544 a 549, |

H



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

| | | |
|------------------|---------------------------------|--|
| | | 550 a 555 y 556 a 561, se desglosan 544 a 549. |
| NUEVA INDICACIÓN | Anexo de Disposición N° 6649/15 | <p>Leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratada previamente: en combinación con un régimen basado en alquilantes, está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC quienes no habían recibido tratamiento previamente y no son candidatos para tratamiento basado en fludarabina.</p> <p>Tratamiento de mantenimiento para pacientes con LLC.</p> <p>ALZERRA está indicado para la extensión del tratamiento de pacientes que tuvieron una</p> |

A



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

| | | |
|--|--|--|
| | | respuesta completa o parcial, tras al menos dos líneas de tratamiento, con LLC recurrente o progresiva. ARZERRA está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC CD20 positiva refractarios a fludarabina y alemtuzumab. |
|--|--|--|

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 56.666 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **31 JUL 2017**.....

Expediente N° 1-47-9616-16-1

DISPOSICION N° **9132**


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



132
01 JUL 2017

**ARZERRA®
OFATUMUMAB**

Concentrado para solución para perfusión
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

FÓRMULA

Cada ml de Arzerra® contiene:

Ofatumumab.....20 mg
Excipientes: 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.p. 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, 116 mg de sodio por dosis de
1000 mg y 232 mg de sodio por dosis de 2000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) sin tratada previamente:

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.

Tratamiento de mantenimiento para pacientes con LLC:

ARZERRA® está indicado para la extensión del tratamiento de pacientes que tuvieron
una respuesta completa o parcial tras al menos dos líneas de tratamiento con LLC
recurrente o progresivo.

Leucemia Linfocítica Crónica recaída o Refractaria:

ARZERRA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC CD20 positiva
refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) que se une selectivamente a un epítipo específico que abarca los bucles extracelulares pequeño y grande de la molécula del antígeno CD20. La molécula del antígeno CD20 es una fosfoproteína transmembranaria expresada en los linfocitos B desde el estadio de prelinfocito B hasta el estadio de linfocito B maduro, así como en los tumores de linfocitos B. Los tumores de linfocitos B incluyen la LLC (generalmente asociada a niveles más bajos de expresión del antígeno CD20) y linfomas no hodgkinianos (donde más del 90% de los tumores presentan niveles elevados de expresión del antígeno CD20). La molécula del antígeno CD20 no se desprende de la superficie celular y no se interioriza tras la unión del anticuerpo.

La unión del ofatumumab al epítipo proximal a la membrana de la molécula del antígeno CD20 induce la selección y la activación de la vía del complemento en la superficie celular, que origina citotoxicidad asociada al complemento y la consiguiente citólisis de las células tumorales. Se ha demostrado que el ofatumumab induce una citólisis importante con elevados niveles de expresión de las moléculas de defensa del complemento. Además, la unión del ofatumumab provoca la muerte celular gracias a la citotoxicidad celular asociada al anticuerpo. También se ha demostrado que el ofatumumab induce la citólisis de células con alto y bajo grado de expresión del antígeno CD20, así como de células resistentes al rituximab.

Efectos farmacodinámicos

Las cifras de linfocitos B periféricos disminuyeron tras administrar la primera infusión de ofatumumab a pacientes con neoplasias hematológicas. En pacientes con LLC resistente, la mediana de la reducción de la cifra de linfocitos B fue de un 22% después de la primera infusión y de un 92% tras la octava infusión semanal. Las cifras de linfocitos B periféricos permanecieron bajas durante el resto del tratamiento en la mayoría de los pacientes; además, las cifras fueron inferiores a los valores iniciales durante hasta 15 meses después de la última dosis en los pacientes que respondieron al tratamiento.

En aquellos pacientes con LLC no tratada previamente, la mediana de la reducción de la cifra de linfocitos B después del primer ciclo de tratamiento y antes del sexto ciclo mensual fue del 94% y superior al 99%, respectivamente, para la terapia combinada de ofatumumab y clorambucilo; y del 73% y el 97%, respectivamente, para la monoterapia con clorambucilo. A los 6 meses de la administración de la última dosis, la mediana de la reducción de la cifra de linfocitos B fue superior al 99% para la terapia combinada de ofatumumab y clorambucilo, y del 94% para la monoterapia con clorambucilo.

En pacientes con LLC que recibían un tratamiento de mantenimiento con ofatumumab tras la respuesta al tratamiento de inducción, la mediana de la reducción de la cifra de linfocitos B fue del 61% tras el primer ciclo y del 80% antes del sexto ciclo de ocho semanas; en el grupo de observación, la mediana de la cifra de linfocitos B en esos mismos puntos en el tiempo aumentó un 32% y un 1328%, respectivamente.

Inmunogenicidad

Las proteínas terapéuticas como el ofatumumab pueden producir inmunogenicidad. A lo largo del programa clínico de tratamiento de pacientes con LLC se analizaron muestras de suero sanguíneo de más de 926 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos específicos del ofatumumab durante y después de períodos de tratamiento de entre

8 semanas y 2 años de duración. Únicamente se detectó formación de anticuerpos específicos del ofatumumab en menos del 1% de los pacientes con LLC tras el tratamiento con ofatumumab.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

El ofatumumab se administra mediante infusión intravenosa; por lo tanto, la absorción no es un mecanismo aplicable en este caso. Las concentraciones séricas máximas de ofatumumab se observaron generalmente al final de la infusión o poco después de este. Había datos farmacocinéticos disponibles de 215 pacientes con LLC resistente. Tras la primera infusión (300 mg), la media geométrica del valor $C_{m\acute{a}x}$ fue de 61 $\mu\text{g/ml}$; después de la octava infusión semanal (es decir, tras la séptima infusión semanal de 2000 mg), la media geométrica del valor $C_{m\acute{a}x}$ fue de 1391 $\mu\text{g/ml}$ y la media geométrica del valor $AUC_{(0-\infty)}$ fue de 463418 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; y, después de la duodécima infusión (es decir, tras la cuarta infusión mensual de 2000 mg), la media geométrica del valor $C_{m\acute{a}x}$ fue de 827 $\mu\text{g/ml}$ y la media geométrica del valor $AUC_{(0-\infty)}$ fue de 203536 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. En pacientes con LLC no tratada previamente a los que se les administraron ofatumumab y clorambucilo, la media geométrica del valor $C_{m\acute{a}x}$ tras la primera infusión (300 mg), la infusión de 1000 mg del día 8 y la infusión de 1000 mg del cuarto ciclo mensual fue de 52 $\mu\text{g/ml}$, 241 $\mu\text{g/ml}$ y 285 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente; por otra parte, la media geométrica del valor $AUC_{(0-\tau)}$ correspondiente al cuarto ciclo fue de 65100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. En pacientes con LLC que recibían un tratamiento de mantenimiento con ofatumumab tras la respuesta al tratamiento de inducción, la media geométrica del valor $C_{m\acute{a}x}$ tras la primera infusión (300 mg), la infusión de 1000 mg del día 8 y la infusión de 1000 mg del cuarto ciclo de ocho semanas fue de 74 $\mu\text{g/ml}$, 264 $\mu\text{g/ml}$ y 275 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente; por otra parte, la media geométrica del valor $AUC_{(0-\tau)}$ correspondiente al cuarto ciclo fue de 122 782 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Distribución

El ofatumumab tiene un volumen de distribución pequeño, con un valor medio del volumen de distribución aparente en estado estacionario (V_{ss}) que varía entre 1,7 y 8,1 l en función del estudio, la dosis y el número de infusión.

Biotransformación

El ofatumumab es una proteína para la cual la ruta metabólica prevista es la descomposición en pequeños péptidos y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas ubicuas. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación

Eliminación

El ofatumumab se elimina por dos vías: una vía independiente de la diana (por ejemplo, a través de otras moléculas de IgG) y una ruta en la que interviene la diana, asociada a la unión a linfocitos B. Tras la primera infusión de ofatumumab, la reducción de linfocitos B CD20⁺ fue rápida y sostenida; eso hizo que quedara un número reducido de linfocitos B CD20⁺ disponibles para que el anticuerpo se uniera a ellos durante las infusiones posteriores. Debido a esto, la velocidad de depuración del ofatumumab fue menor y el valor $t_{1/2}$ fue notablemente mayor tras las infusiones posteriores que después de la infusión inicial; durante las infusiones semanales repetidas, los valores AUC y $C_{m\acute{a}x}$ del ofatumumab superaron la acumulación prevista a partir de los datos de la primera infusión.



En los estudios realizados en pacientes con LLC recidivante o resistente se obtuvieron las velocidades de depuración y los valores $t_{1/2}$ siguientes: 64 ml/h (rango: 4,3-1122 ml/h) y 1,3 días (rango: 0,2-6,0 días) tras la primera infusión; 8,5 ml/h (rango: 1,3-41,5 ml/h) y 11,5 días (rango: 2,3-30,6 días) tras la cuarta infusión; 11,7 ml/h (rango: 3,9-54,2 ml/h) y 13,6 días (rango: 2,4-36,0 días) tras la octava infusión; y 12,1 ml/h (rango: 3,0- 233 ml/h) y 11,5 días (rango: 1,8-36,4 días) tras la duodécima infusión.

En pacientes con LLC no tratada previamente a los que se les administraron ofatumumab y clorambucilo, las medias geométricas de la velocidad de depuración y el valor $t_{1/2}$ fueron de 15,4 ml/h (rango: 4,1-146 ml/h) y 18,5 días (rango: 2,7-82,6 días) tras la cuarta infusión.

En pacientes con LLC que recibían un tratamiento de mantenimiento con ofatumumab tras la respuesta al tratamiento de inducción, las medias geométricas de la velocidad de depuración y el valor $t_{1/2}$ fueron de 8,1 ml/h (rango: 1,8-58,5 ml/h) y 22,6 días (rango: 3,7-100,9 días) tras el cuarto ciclo de 8 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos (edad igual o superior a 65 años): en un análisis farmacocinético de un grupo de pacientes de varios estudios con edades comprendidas entre 21 y 87 años, no se determinó que la edad fuera un factor importante para la farmacocinética del ofatumumab.

Niños y adolescentes (hasta 18 años de edad): no hay datos farmacocinéticos disponibles sobre pacientes pediátricos.

Sexo: en el análisis de un grupo de pacientes de varios estudios, el sexo tuvo un efecto pequeño (12%) sobre el volumen central de distribución del ofatumumab; se observaron valores $C_{máx}$ y AUC más elevados en las mujeres (el 48% de los pacientes del análisis eran hombres y el 52% eran mujeres). Estos efectos no se consideran clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal: en el análisis de un grupo de pacientes de varios estudios con un rango de valores calculados de velocidad de depuración de creatinina entre 26 y 287 ml/min, el valor inicial calculado de velocidad de depuración de creatinina no resultó ser un factor importante para la farmacocinética del ofatumumab. No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (velocidad de depuración de creatinina > 30 ml/min). Existen pocos datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de depuración de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios formales para analizar el efecto de la insuficiencia hepática. El catabolismo de las moléculas de IgG1 (como el ofatumumab) lo realizan enzimas proteolíticas ubicuas, que no solo están presentes en el tejido hepático; por lo tanto, es improbable que las alteraciones de la función hepática afecten a la eliminación del ofatumumab.

Estudios clínicos



Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

LLC no tratada previamente:

El estudio OMB110911 (aleatorizado, abierto, con grupos en paralelo y multicéntrico) evaluó la eficacia del uso de la terapia combinada de ofatumumab y clorambucilo frente a la monoterapia con clorambucilo en 447 pacientes con LLC no tratada previamente y que no podían recibir tratamiento con fludarabina (por ejemplo, debido a su edad avanzada o a la existencia de enfermedades concurrentes). Los pacientes fueron tratados con: ofatumumab en infusiones intravenosas mensuales (primer ciclo: 300 mg el día 1 y 1000 mg el día 8; ciclos posteriores: 1000 mg el día 1, cada 28 días) y clorambucilo (10 mg/m² por vía oral los días 1 a 7, cada 28 días); o clorambucilo como monoterapia (10 mg/m² por vía oral los días 1 a 7, cada 28 días). Se administró el tratamiento a los pacientes durante un mínimo de 3 meses hasta obtener una respuesta óptima o alcanzar un máximo de 12 ciclos. La mediana de edad fue de 69 años (rango: 35-92 años); el 63% de los pacientes eran hombres y el 89% eran de raza blanca. Aproximadamente el 60% de los pacientes recibieron entre 3 y 6 ciclos de tratamiento con ofatumumab, mientras que un 32% recibieron entre 7 y 12 ciclos. La mediana del número de ciclos de tratamiento realizados por paciente fue de 6 (lo que equivale a una dosis total de ofatumumab de 6300 mg).

El criterio principal de valoración fue la mediana de la supervivencia sin progresión (SSPm) y la evaluación la realizó un Comité de Evaluación Independiente (CEI) con enmascaramiento del tratamiento, siguiendo la versión de 2008 de las directrices del grupo de trabajo auspiciado por el National Cancer Institute (NCI-WG, por su sigla en inglés). La tasa de respuesta global (TRG), incluidos los casos de respuesta completa (RC), también la evaluó un CEI siguiendo la versión de 2008 de las directrices del NCI-WG.

La terapia combinada de ofatumumab y clorambucilo produjo una mejora estadísticamente significativa de un 71% del parámetro SSPm en comparación con la monoterapia con clorambucilo (CRI: 0,57; IC 95%: 0,45-0,72); consulte la *Tabla 1* y la *Figura 1*. La adición de ofatumumab produjo mejoras en todos los pacientes, incluidos aquellos con unos síntomas biológicos de riesgo elevado (como eliminación 17p u 11q, IgHV sin mutación, $\beta 2M > 3500 \mu g/l$ y expresión de ZAP-70).

Tabla 1. Resumen comparativo de SSP de la terapia combinada de ofatumumab y clorambucilo y la monoterapia con clorambucilo en pacientes con LLC no tratada previamente.

| Criterio principal de valoración y análisis por subgrupos realizado por el CEI (datos en meses) | Clorambucilo (N = 226) | Ofatumumab y clorambucilo (N = 221) |
|---|------------------------|-------------------------------------|
| Mediana (todos los pacientes) | 13,1 | 22,4 |
| IC = 95% | (10,6-13,8) | (19,0-25,2) |

02


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

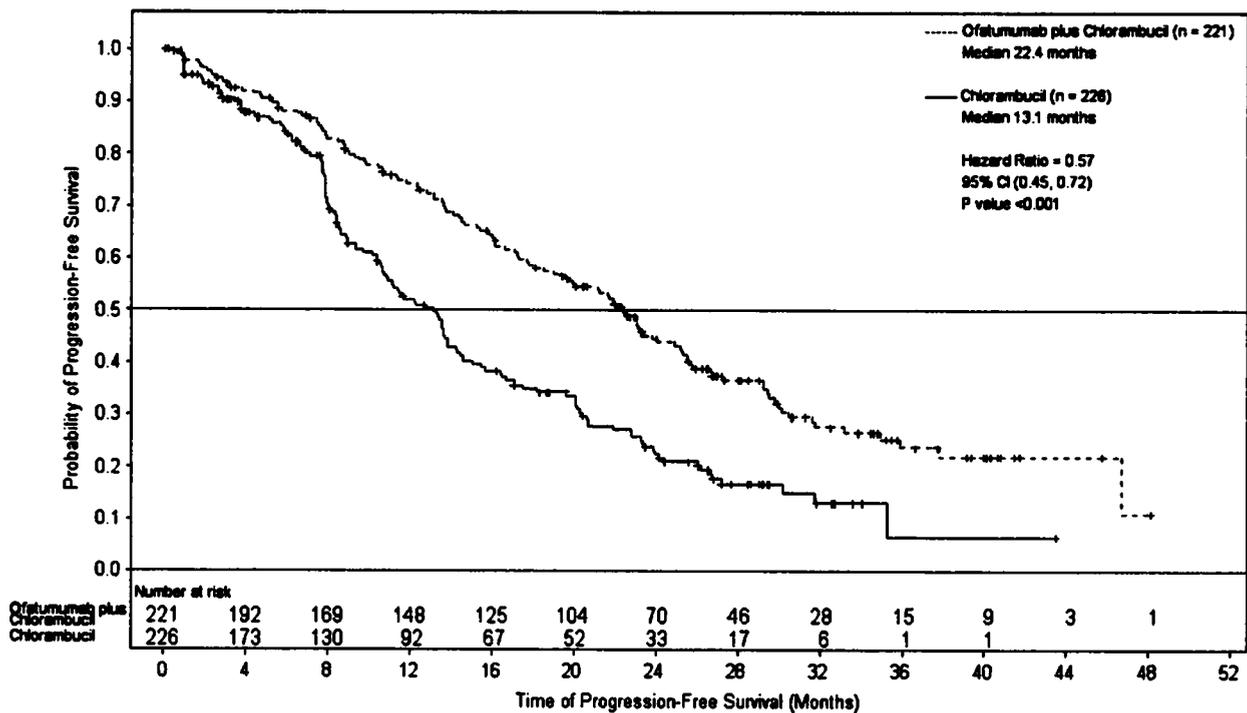
9732



| Criterio principal de valoración y análisis por subgrupos realizado por el CEI (datos en meses) | Clorambucilo (N = 226) | Ofatumumab y clorambucilo (N = 221) |
|---|------------------------|-------------------------------------|
| Mediana (todos los pacientes) | 13,1 | 22,4 |
| IC = 95% | (10,6-13,8) | (19,0-25,2) |
| Cociente de riesgos instantáneos (CRI) | 0,57 (0,45-0,72) | |
| Valor de p | p < 0,001 | |
| Edad ≥ 75 años (n = 119) | 12,2 | 23,8 |
| Eliminación 17p u 11q (n = 90) | 7,9 | 13,6 |
| IgV _H mutada (≤ 98%) (n = 177) | 12,2 | 30,5 |
| IgV _H sin mutación (> 98%) (n = 227) | 11,7 | 17,3 |
| β2M ≤ 3500 µg/l (n = 109) | 13,8 | 25,5 |
| β2M > 3500 µg/l (n = 322) | 11,6 | 19,6 |
| ZAP-70, res. positivo (n = 161) | 9,7 | 17,7 |
| ZAP-70, res. negativo (n = 100) | 13,8 | 25,6 |

Abreviaturas: β2M = beta-2-microglobulina; IC = intervalo de confianza; LLC = leucemia linfocítica crónica; IgV_H = región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina; CEI = Comité de Evaluación Independiente; N = número; SSP = supervivencia sin progresión; ZAP-70 = (proteína-cinasa de 70 kDa asociada a la cadena zeta).

Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier de la SSP en pacientes con LLC no tratada previamente.



az

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gr. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Tabla 2. Resumen comparativo de los criterios secundarios de valoración de la terapia combinada de ofatumumab y clorambucilo y la monoterapia con clorambucilo en pacientes con LLC no tratada previamente.

| Criterios secundarios de valoración evaluados por un CEI | Clorambucilo (N = 226) | Ofatumumab y clorambucilo (N = 221) |
|--|------------------------|-------------------------------------|
| TRG (%) | 69 | 82 |
| IC = 95% | (62,1-74,6) | (76,7-87,1) |
| Valor de p | p < 0,001 | |
| RC (%) | 1 | 12 |
| RC con res. negativo de ERM (%) | 0 | 37 |
| Mediana de la duración de la respuesta (todos los pacientes, en meses) | 13,2 | 22,1 |
| IC = 95% | (10,8-16,4) | (19,1-24,6) |
| Valor de p | p < 0,001 | |

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LLC = leucemia linfocítica crónica; RC = respuesta completa; CEI = Comité de Evaluación Independiente; ERM = enfermedad residual mínima; N = número; TRG = tasa de respuesta global.

El estudio OMB115991 evaluó la eficacia de la terapia combinada de ofatumumab y bendamustina en 44 pacientes con LLC no tratada previamente que no podían recibir un tratamiento con fludarabina. Los pacientes fueron tratados con la politerapia siguiente: ofatumumab en forma de infusiones intravenosas mensuales (primer ciclo: 300 mg el día 1 y 1000 mg el día 8; ciclos posteriores: 1000 mg el día 1, cada 28 días) y bendamustina administrada por vía intravenosa (90 mg/m² los días 1 y 2, cada 28 días). Los pacientes recibieron un máximo de 6 ciclos de tratamiento. La mediana del número de ciclos de tratamiento realizados por paciente fue de 6 (lo que equivale a una dosis total de ofatumumab de 6300 mg).

El criterio principal de valoración fue la TRG, evaluada por el investigador según la versión de 2008 de las directrices del NCI-WG.

Los resultados de este estudio demostraron que la terapia combinada de ofatumumab y bendamustina es un tratamiento eficaz, ya que se obtuvo una TRG del 95% (IC: 95%; 85-99) y una RC del 43%. Más de la mitad de los pacientes (56%) en los que se produjo RC dieron negativo en la prueba de ERM tras finalizar el tratamiento del estudio.

Tratamiento de mantenimiento para pacientes con LLC:

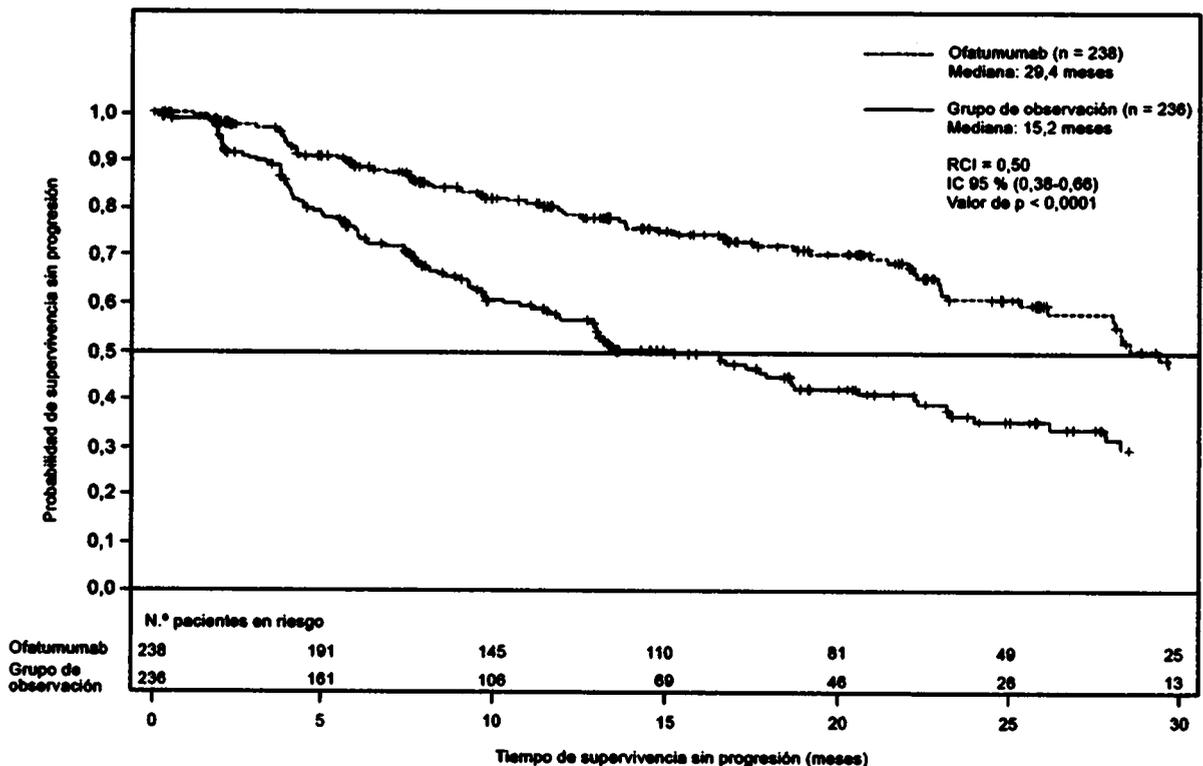
El estudio OMB112517 (aleatorizado, abierto, con grupos en paralelo y multicéntrico) evaluó la eficacia del uso de la monoterapia con ofatumumab como tratamiento de mantenimiento en comparación con la ausencia de tratamiento (grupo de observación) en 474 pacientes con LLC que manifestaron una respuesta total o parcial tras al menos dos líneas de tratamientos de inducción. La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (rango: 33-87 años); el 68% de los pacientes eran hombres y el 96% eran de raza blanca. La mayoría de los pacientes presentaban una remisión parcial de la enfermedad (81%), habían recibido dos tratamientos previos (70%) y habían recibido quimioterapia como tratamiento de inducción (80%). Los pacientes fueron tratados con ofatumumab en



forma de infusiones intravenosas (primer ciclo: 300 mg el día 1 y 1000 mg el día 8; ciclos posteriores: 1000 mg el día 1, cada 8 semanas y hasta un máximo de 2 años) o asignados al grupo de observación. En el momento de realizar el análisis provisional, aproximadamente la mitad de los pacientes (49%) habían recibido al menos 8 infusiones de ofatumumab y el 25% de ellos habían recibido 14 infusiones.

El criterio principal de valoración fue la SSP, evaluada por el investigador del estudio. En el momento de realizar el análisis provisional de eficacia, la mediana del tiempo de seguimiento era de 19,4 meses para los pacientes tratados con ofatumumab y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de observación. El ofatumumab produjo una mejora estadísticamente significativa de la mediana de SSP evaluada por el investigador del estudio en comparación con el valor obtenido para el grupo de observación (29,4 meses frente a 15,2 meses; CRI: 0,50; IC 95%: 0,38-0,66); consulte la *Figura 2*. Las ventajas en cuanto a SSP quedaron patentes en todos los subgrupos definidos en función de las características demográficas iniciales, el grado de remisión al inicio de la participación en el estudio, los tratamientos previos, el nivel de ERM inicial, las anomalías citogénicas y el estado de mutación de la IgV_H. La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento fue notablemente mayor para el grupo tratado con ofatumumab que para el grupo de observación (38,0 meses frente a 31,1 meses; CRI: 0,66; IC 95%: 0,47-0,92; p = 0,0108).

Figura 2. Estimaciones de Kaplan-Meier de la SSP del tratamiento de mantenimiento de la LLC.



dy

[Signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Farm Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL
311312



LLC recidivante o resistente:

Se administró ofatumumab como monoterapia a 223 pacientes con LLC resistente (estudio Hx-CD20-406). La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 41-87 años); la mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y de raza blanca (96%). Los pacientes habían recibido una media de 5 tratamientos previos, incluidos tratamientos con rituximab (57%). Dentro del grupo, 207 de los 223 pacientes eran resistentes al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab (n=95) o con fludarabina como monoterapia, sufrían una linfadenopatía con bultos (al menos un ganglio linfático de tamaño superior a 5 cm) y no era posible administrarles un tratamiento con alemtuzumab (linfadenopatía con bultos y resistente a la fludarabina; n=112). Existían datos citogénicos iniciales para 209 pacientes, obtenidos mediante hibridación fluorescente in situ (FISH, por su sigla en inglés). Había 36 pacientes con un cariotipo normal y 174 pacientes con anomalías cromosómicas: 47 pacientes con eliminación 17p, 73 pacientes con eliminación 11q, 23 pacientes con trisomía 12q y 31 pacientes con eliminación 13q como única anomalía.

Se administró a los pacientes una dosis de 300 mg de ofatumumab en la primera infusión y de 2000 mg en todas las infusiones posteriores. El esquema de infusión fue el siguiente: 8 infusiones semanales consecutivas, seguidas 5 semanas después por una sola infusión mensual durante los 4 meses consecutivos siguientes. La mayoría de los pacientes (90%; 200/223) recibieron al menos 8 infusiones; el 68% de los pacientes (152/223) recibieron al menos 10 infusiones; y el 51% de los pacientes (113/223) recibieron las 12 infusiones.

El criterio de valoración principal de este estudio era la evaluación de la eficacia del ofatumumab en los diferentes grupos de pacientes, a través de la tasa de respuesta durante un período de 24 semanas. La respuesta global fue evaluada por un CEI, utilizando para ello la versión de 1996 de las directrices del NCI-WG para LLC.

La TRG fue del 49% en el grupo de pacientes resistentes a la fludarabina y el alemtuzumab, y del 43% en el grupo de pacientes con linfadenopatía con bultos y resistentes a la fludarabina (en la Tabla 3 se incluye un resumen de los datos de eficacia del estudio). Asimismo, otro grupo de pacientes (n = 16) intolerantes al tratamiento con fludarabina o inaptos para recibirlo, o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab, y que no estaban incluidos en ninguno de los dos grupos anteriores, fueron tratados con ofatumumab; la TRG en este grupo fue del 63% (IC 95,3%: 35-85). En todos los casos se produjo una remisión parcial de la enfermedad, salvo en una persona del grupo de pacientes con linfadenopatía con bultos y resistentes a la fludarabina, en la que la remisión fue completa. La estabilización de la enfermedad fue la mejor respuesta para el 35% del grupo de pacientes resistentes a la fludarabina y el alemtuzumab, y para el 46% del grupo de pacientes con linfadenopatía con bultos y resistentes a la fludarabina. Por otra parte, la situación de enfermedad progresiva fue la mejor respuesta para el 5% del grupo de pacientes resistentes a la fludarabina y el alemtuzumab, y para el 8% del grupo de pacientes con linfadenopatía con bultos y resistentes a la fludarabina.

az


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gerente de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 3. Resumen de la respuesta al ofatumumab en pacientes con LLC resistente

| Criterio de valoración | Pacientes resistentes a la fludarabina y el alemtuzumab n = 95 | Pacientes con linfadenopatía con bultos y resistentes a la fludarabina n = 112 |
|---|---|---|
| Tasa de respuesta global Pacientes con respuesta, n (%) IC = 95,3% | 47 (49) 39-60 | 48 (43) 33-53 |
| Tasa de respuesta en pacientes que recibieron un tratamiento previo con rituximab Pacientes con respuesta, n (%) IC = 95% | 25/56 (45) 31-59 | 23/61 (38) 26-51 |
| Tasa de respuesta en pacientes con anomalías cromosómicas Eliminación 17p Pacientes con respuesta, n (%) IC = 95% Eliminación 11q Pacientes con respuesta, n (%) IC = 95% | 10/27 (37) 19-58 15/32 (47) 29-65 | 4/19 (21) 6-46 19/36 (53) 35-70 |
| Supervivencia global, mediana Meses IC = 95% | 13,9 9,9-18,6 | 17,4 15,0-24,0 |
| Supervivencia sin progresión Meses IC = 95% | 4,6 3,9-6,3 | 5,5 4,6-6,4 |
| Duración de la respuesta, mediana Meses IC = 95% | 5,5 3,7-7,2 | 6,4 4,6-7,0 |
| Tiempo hasta el siguiente tratamiento de la LLC, mediana Meses IC = 95% | 8,5 7,2-9,9 | 8,2 7,0-9,3 |

También se produjeron mejoras en ciertos componentes de los criterios de respuesta del NCI-WG. Entre ellas se incluyeron mejoras asociadas a síntomas generales, a la linfadenopatía, a la visceromegalia o a la citopenia (consulte la *Tabla 4*).

02



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gerente de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 4. Resumen de mejoras clínicas con una duración mínima de 2 meses en pacientes con LLC resistente y con anomalías en la situación inicial

| Criterio de valoración de la eficacia o parámetro sanguíneo ^a | Pacientes con mejoras/pacientes con anomalías en la situación inicial (%) | |
|--|---|--|
| | Pacientes resistentes a la fludarabina y el alemtuzumab | Pacientes con linfadenopatía con bultos y resistentes a la fludarabina |
| Cifra de linfocitos | | |
| Disminución $\geq 50\%$ | 49/71 (69) | 67/94 (71) |
| Normalización ($\leq 4 \cdot 10^9/l$) | 36/71 (51) | 40/94 (43) |
| Resolución completa de los síntomas generales ^b | 21/47 (45) | 37/61 (61) |
| Linfoadenopatía ^c | | |
| \geq Mejora del 50% | 51/88 (58) | 59/105 (56) |
| Resolución completa | 17/88 (19) | 16/105 (15) |
| Esplenomegalia | | |
| \geq Mejora del 50% | 27/47 (57) | 38/64 (59) |
| Resolución completa | 23/47 (49) | 26/64 (41) |
| Hepatomegalia | | |
| \geq Mejora del 50% | 14/24 (58) | 18/30 (60) |
| Resolución completa | 11/24 (46) | 16/30 (53) |
| Hemoglobina < 11 g/dl en la situación inicial y > 11 g/dl posteriormente | 12/49 (24) | 15/62 (24) |
| Cifra de plaquetas $\leq 100 \cdot 10^9/l$ en la situación inicial e incremento $> 50\%$ de esa cifra o hasta una cifra $> 100 \cdot 10^9/l$ posteriormente | 19/50 (38) | 29/63 (46) |
| Cifra de neutrófilos $< 1 \cdot 10^9/l$ en la situación inicial y $> 1,5 \cdot 10^9/l$ posteriormente | 1/17 (6) | 3/13 (23) |
| <p>^a Excluye las visitas a pacientes a partir de la fecha de la primera transfusión o el primer tratamiento con eritropoyetina o con factores de crecimiento. En aquellos casos en los que no existían valores iniciales para los pacientes, se consideraron los datos del cribado o el análisis no programado más recientes como valores iniciales.</p> <p>^b Resolución completa de los síntomas generales (fiebre, sudores nocturnos, fatiga y pérdida de peso), definida como la existencia de cualquiera de esos síntomas en la situación inicial y su posterior desaparición.</p> <p>^c Medida de la linfoadenopatía mediante la suma de los productos de los mayores diámetros (SPD), de acuerdo con los hallazgos realizados durante la exploración física.</p> | | |

Se realizó un estudio de búsqueda de dosis (Hx-CD20-402) con 33 pacientes con LLC recidivante o resistente. La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (rango: 27-82 años); la mayoría de los pacientes eran hombres (58%) y todos ellos eran de raza blanca. El tratamiento con ofatumumab (administrado en forma de 4 infusiones únicas, una por semana) obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 48% en el grupo de la dosis más alta

ORIGINAL



(n = 27; 1.^a dosis: 500 mg; 2.^a, 3.^a y 4.^a dosis: 2000 mg) y consiguió 12 remisiones parciales y una remisión parcial nodular. Para el grupo de la dosis más alta, la mediana del tiempo de progresión fue de 15,6 semanas (IC 95%: 15-22,6) en el grupo de análisis completo, y de 23 semanas (IC: 20-31) en el grupo de pacientes con respuesta. La duración de la respuesta fue de 16 semanas (IC: 13-19) y el tiempo hasta el siguiente tratamiento de la LLC fue de 52,4 semanas (IC: 36,9-valor incalculable).

Datos de toxicidad en animales

Los datos de toxicidad en animales no muestran que existan riesgos especiales para los seres humanos.

La administración intravenosa y subcutánea en monos produjo la reducción esperada de la cifra de linfocitos B periféricos y del tejido linfático, sin ningún tipo de hallazgos toxicológicos vinculados a ella. Tal como se preveía, se detectó una reducción de la respuesta inmunitaria humoral de la IgG en la hemocianina de lapa; sin embargo, no hubo ningún efecto asociado a respuestas retardadas de hipersensibilidad. Un pequeño número de monos sufrieron una mayor destrucción de glóbulos rojos debido a los anticuerpos antagonistas del fármaco que recubrían sus glóbulos rojos. En estos monos también se observó el aumento correspondiente de la cifra de reticulocitos, un indicador de una respuesta regenerativa de la médula ósea.

La administración intravenosa de 100 mg/kg de ofatumumab una vez por semana a monas cynomolgus preñadas, entre los días 20 y 50 de la gestación, no provocó toxicidad para la madre o para el desarrollo del feto ni teratogenicidad.

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal, por lo que no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad para él.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

El ofatumumab se administra mediante infusión intravenosa y es necesario diluirlo antes de administrarlo (ver "USO Y MANIPULACIÓN").

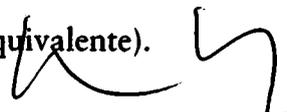
La administración de ofatumumab se debe realizar bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamientos para el cáncer y en un lugar donde exista acceso directo a medios que permitan realizar una reanimación del paciente.

Premedicación

Es necesario administrar a los pacientes la premedicación siguiente entre 30 minutos y 2 horas antes de cada infusión del fármaco:

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).


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Esquema de premedicación para el ofatumumab

91312

| | LLC no tratada previamente o tratamiento de mantenimiento para la LLC | | LLC recidivante o resistente | | | |
|--|---|-----------|------------------------------|------------|--------|--------------|
| Número de infusión | 1 y 2 | 3 a n* | 1 y 2 | 3 a 8 | 9 | 10 a 12 |
| Corticoesteroide por vía intravenosa (prednisolona u otro equivalente) | 50 mg | 0-50 mg** | 100 mg | 0-100 mg** | 100 mg | 50-100 mg*** |
| Paracetamol por vía oral | 1000 mg | | | | | |
| Antihistamínico por vía oral o intravenosa | 50 mg de difenhidramina o 10 mg de cetirizina (u otro equivalente) | | | | | |

* Hasta 13 infusiones para pacientes con LLC no tratados previamente; hasta 14 infusiones (en un período de hasta 2 años) para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con LLC.

** Si el paciente no experimentó una reacción adversa grave al fármaco asociada a la infusión en infusiones anteriores, la dosis de corticoesteroide se puede reducir u omitir en infusiones posteriores, siempre a criterio del médico.

*** Si el paciente no experimentó una reacción adversa grave al fármaco asociada a la infusión en infusiones anteriores, la dosis de corticoesteroide se puede reducir en infusiones posteriores, siempre a criterio del médico.

Posología**LLC no tratada previamente**

La posología y el esquema posológico recomendados son los siguientes: 300 mg en el día 1; 1000 mg una semana después, en el día 8 (primer ciclo); y 1000 mg en el día 1 de los ciclos posteriores hasta obtener una respuesta óptima o alcanzar un máximo de 12 ciclos (cada 28 días).

Primera infusión

Para la primera infusión de ofatumumab hay que utilizar una velocidad inicial de 12 ml/h. Durante la infusión, hay que incrementar la velocidad cada 30 minutos hasta alcanzar un valor máximo de 400 ml/h (ver "USO Y MANIPULACIÓN"). Si observa alguna reacción adversa al fármaco (RAF) asociada a la infusión durante una infusión, consulte la sección *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión*.

Infusiones posteriores

Si las infusiones previas se realizaron sin que se produjeran RAF graves asociadas a la infusión, en las infusiones posteriores se podrá utilizar una velocidad inicial de 25 ml/h, que habrá que incrementar cada 30 minutos hasta alcanzar un valor máximo de 400 ml/h (ver "USO Y MANIPULACIÓN"). Si observa alguna RAF asociada a la infusión durante una infusión, consulte la sección *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras*

CN

ORIGINAL
9132



una RAF asociada a la infusión.

Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión

- Si se produce una RAF leve o moderada, habrá que interrumpir la infusión y reiniciarla una vez que el paciente esté estabilizado; la velocidad de reinicio de la infusión será igual a la mitad del valor utilizado en el momento de la interrupción. Si la velocidad de infusión no se ha incrementado y se mantiene la velocidad inicial de 12 ml/h en el momento de la interrupción debido a una RAF, habrá que utilizar como velocidad de reinicio de la infusión la velocidad inicial estándar de infusión (12 ml/h). Se podrá aumentar la velocidad de infusión según los procedimientos normalizados, siempre de acuerdo con el criterio del médico y en función de la tolerancia del paciente (como máximo, se podrá doblar la velocidad cada 30 minutos).
- Si se produce una RAF grave, habrá que interrumpir la infusión y reiniciarla una vez que el paciente esté estabilizado; la velocidad de reinicio de la infusión será de 12 ml/h. Se podrá aumentar la velocidad de infusión según los procedimientos normalizados, siempre de acuerdo con el criterio del médico y en función de la tolerancia del paciente (como máximo, se podrá incrementar la velocidad cada 30 minutos).

Tratamiento de mantenimiento para pacientes con LLC:

La posología y el esquema posológico recomendados son los siguientes: 300 mg en el día 1; 1000 mg una semana después, en el día 8 (primer ciclo); y 1000 mg en el día 1 de los ciclos posteriores, cada 8 semanas y durante un período máximo de 2 años.

Primera infusión

Para la primera infusión de ofatumumab hay que utilizar una velocidad inicial de 12 ml/h. Durante la infusión, hay que incrementar la velocidad cada 30 minutos hasta alcanzar un valor máximo de 400 ml/h (ver "USO Y MANIPULACIÓN"). Si observa alguna RAF asociada a la infusión durante una infusión, consulte la sección *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión*.

Infusiones posteriores

Si las infusiones previas se realizaron sin que se produjeran RAF graves asociadas a la infusión, en las infusiones posteriores se podrá utilizar una velocidad inicial de 25 ml/h, que habrá que incrementar cada 30 minutos hasta alcanzar un valor máximo de 400 ml/h (ver "USO Y MANIPULACIÓN"). Si observa alguna RAF asociada a la infusión durante una infusión, consulte la sección *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión*.

Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión

- Si se produce una RAF leve o moderada, habrá que interrumpir la infusión y reiniciarla una vez que el paciente esté estabilizado; la velocidad de reinicio de la infusión será igual a la mitad del valor utilizado en el momento de la interrupción. Si la velocidad de infusión no se ha incrementado y se mantiene la velocidad inicial de 12 ml/h en el momento de la interrupción debido a una RAF, habrá que utilizar como velocidad de reinicio de la infusión la velocidad inicial estándar de infusión (12 ml/h). Se podrá aumentar la velocidad de infusión según los procedimientos normalizados, siempre de acuerdo con el criterio del médico y en función de la tolerancia del paciente (como máximo, se podrá doblar la velocidad cada 30 minutos).

C2

tolerancia del paciente (como máximo, se podrá doblar la velocidad cada 30 minutos).

- Si se produce una RAF grave, habrá que interrumpir la infusión y reiniciarla una vez que el paciente esté estabilizado; la velocidad de reinicio de la infusión será de 12 ml/h. Se podrá aumentar la velocidad de infusión según los procedimientos normalizados, siempre de acuerdo con el criterio del médico y en función de la tolerancia del paciente (como máximo, se podrá incrementar la velocidad cada 30 minutos).

LLC recidivante o resistente

La dosis recomendada es de 300 mg para la primera infusión y de 2000 mg para todas las infusiones posteriores. El esquema de infusión es el siguiente: 8 infusiones semanales consecutivas, seguidas entre 4 y 5 semanas después por cuatro infusiones mensuales (es decir, cada 4 semanas) consecutivas.

Primera y segunda infusión

Para la primera y la segunda infusión de ofatumumab hay que utilizar una velocidad inicial de 12 ml/h. Durante la infusión, hay que incrementar la velocidad cada 30 minutos hasta alcanzar un valor máximo de 200 ml/h (ver "USO Y MANIPULACIÓN"). Si observa alguna RAF asociada a la infusión durante una infusión, consulte la sección *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión*.

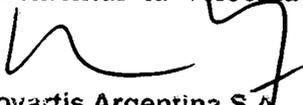
Infusiones posteriores

Si las infusiones previas se realizaron sin que se produjeran RAF graves asociadas a la infusión, en las infusiones posteriores se podrá utilizar una velocidad inicial de 25 ml/h, que habrá que incrementar cada 30 minutos hasta alcanzar un valor máximo de 400 ml/h (ver "USO Y MANIPULACIÓN"). Si observa alguna RAF asociada a la infusión durante una infusión, consulte la sección *Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión*.

Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras una RAF asociada a la infusión

- Si se produce una RAF leve o moderada, habrá que interrumpir la infusión y reiniciarla una vez que el paciente esté estabilizado; la velocidad de reinicio de la infusión será igual a la mitad del valor utilizado en el momento de la interrupción. Si la velocidad de infusión no se ha incrementado y se mantiene la velocidad inicial de 12 ml/h en el momento de la interrupción debido a una RAF, habrá que utilizar como velocidad de reinicio de la infusión la velocidad inicial estándar de infusión (12 ml/h). Se podrá aumentar la velocidad de infusión según los procedimientos normalizados, siempre de acuerdo con el criterio del médico y en función de la tolerancia del paciente (como máximo, se podrá doblar la velocidad cada 30 minutos).
- Si se produce una RAF grave, habrá que interrumpir la infusión y reiniciarla una vez que el paciente esté estabilizado; la velocidad de reinicio de la infusión será de 12 ml/h. Se podrá aumentar la velocidad de infusión según los procedimientos normalizados, siempre de acuerdo con el criterio del médico y en función de la tolerancia del paciente (como máximo, se podrá incrementar la velocidad cada 30 minutos).

Grupos de pacientes


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gerente de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL



Grupo de pacientes pediátricos

No se han determinado la seguridad y la eficacia del ofatumumab para el grupo de pacientes pediátricos.

Grupo de pacientes ancianos

No se detectaron diferencias sustanciales en cuanto a seguridad y eficacia en función de la edad (consulte la sección *Estudios clínicos*). De acuerdo con los datos de seguridad y eficacia disponibles para pacientes ancianos, no es necesario ajustar la dosis (consulte la sección *Farmacocinética: grupos especiales de pacientes*).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales del uso de ofatumumab en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no es probable que sea necesario modificar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina > 30 ml/min) (consulte la sección *Farmacocinética: grupos especiales de pacientes*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales del uso de ofatumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que sea necesario modificar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática (consulte la sección *Farmacocinética: grupos especiales de pacientes*).

CONTRAINDICACIONES

No se han identificado contraindicaciones a fecha de aprobación de la presente versión de la información general para la prescripción. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Reacciones asociadas a la infusión

Existe relación entre la administración intravenosa de ofatumumab y algunas reacciones asociadas a la infusión. Estas reacciones pueden provocar la interrupción temporal o el abandono del tratamiento, o incluso la muerte del paciente. Aunque la premedicación atenúa las reacciones asociadas a la infusión, estas pueden seguir manifestándose, sobre todo durante la primera infusión (consulte la sección *Posología y administración*). Entre las reacciones asociadas a la infusión se incluyen las siguientes: reacciones anafilácticas, broncoespasmo, complicaciones cardíacas (como isquemia o infarto de miocardio, o bradicardia), escalofríos, tos, "tormenta de citocinas", diarrea, disnea, fatiga, rubefacción, hipertensión, hipotensión, náuseas, dolor, edema pulmonar, prurito, pirexia, erupciones y urticaria. Incluso con premedicación, se han producido reacciones graves (como "tormentas de citocinas") tras la administración de ofatumumab. Si se produce una reacción grave asociada a la infusión, hay que interrumpir inmediatamente la infusión de ofatumumab e iniciar un tratamiento sintomático (consulte la sección *Posología y administración* para conocer los ajustes que hay que realizar en la velocidad de infusión tras una reacción asociada a la infusión).

Las reacciones asociadas a la infusión se producen con mayor frecuencia en el primer día de infusión y tienden a disminuir en infusiones posteriores. Los pacientes con antecedentes

az

ORIGINAL



de insuficiencia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir complicaciones pulmonares causadas por reacciones graves; por lo tanto, es necesario extremar la vigilancia durante la infusión de ofatumumab.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes con LLC, la administración de ofatumumab puede producir SLT. El tratamiento del SLT incluye la corrección de alteraciones electrolíticas, la monitorización de la actividad renal, el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y la administración de tratamientos complementarios.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte en pacientes con LLC a los que se les administraron farmacoterapias citotóxicas, incluido ofatumumab. Es necesario considerar un posible diagnóstico de LMP en cualquier paciente tratado con ofatumumab que comunique la aparición de nuevos signos y síntomas neurológicos o cambios en signos y síntomas neurológicos preexistentes. Si existe la posibilidad de que un paciente sufra LMP, habrá que interrumpir el tratamiento con ofatumumab y derivar al paciente a un neurólogo.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad (ni la capacidad de generar una respuesta primaria o anamnésica) de la inmunización con vacunas vivas atenuadas o inactivadas durante el tratamiento con ofatumumab. La respuesta a la vacunación puede verse afectada si disminuye el número de linfocitos B. Es necesario valorar los riesgos y las ventajas de la vacunación de pacientes durante el tratamiento con ofatumumab.

Hepatitis B: infección o reactivación del virus

En pacientes tratados con fármacos clasificados como anticuerpos citolíticos de acción directa sobre el antígeno CD20, como Arzerra®, pueden producirse casos de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o de reactivación de dicho virus, lo que en algunas situaciones provoca hepatitis fulminante, insuficiencia hepática o incluso la muerte del paciente. Se han descrito casos de esa naturaleza en pacientes que dieron positivo en la prueba de detección de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), así como en pacientes que dieron positivo en la prueba de detección de anticuerpos del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) y negativo en la prueba de detección de HBsAg. La reactivación del VHB también se ha producido en pacientes que aparentemente ya no presentaban infección por dicho virus; por ejemplo, en pacientes que dieron negativo en la prueba de detección de HBsAg, positivo en la prueba de detección de anti-HBc y positivo en la prueba de detección de anticuerpos de superficie de la hepatitis B (anti-HBs).

La reactivación del VHB se define como un incremento brusco en la replicación del virus, que se manifiesta a través de un aumento rápido de la concentración de ADN de VHB en el suero sanguíneo, o mediante un resultado positivo de la prueba de detección de HBsAg en una persona que había dado negativo frente al HBsAg y positivo frente a anticuerpos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

CS

ORIGINAL



anti-HBc. La reactivación de la replicación del VHB va seguida a menudo por la hepatitis; es decir, aumento de los niveles de transaminasas y, en casos graves, incremento de la concentración de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Arzerra®, es necesario someter a todos los pacientes a un cribado para descartar una posible infección por VHB; para ello, hay que realizar pruebas de detección de HBsAg y anti-HBc. Si se detecta que un paciente ha resultado infectado previamente por el virus de la hepatitis B (es decir, si da negativo en la prueba de detección de HBsAg y positivo en la prueba de detección de anti-HBc), habrá que consultar a médicos experimentados en el tratamiento de la hepatitis B en lo que respecta a la monitorización y el inicio del tratamiento del VHB con antivirales. No se podrá iniciar el tratamiento de los pacientes que estén infectados por el VHB (es decir, que hayan dado positivo en la prueba de detección de HbsAg) hasta que la infección se haya tratado adecuadamente.

Durante el tratamiento con ofatumumab y durante los 6-12 meses siguientes a la última infusión de ofatumumab, habrá que monitorizar a aquellos pacientes que se detecte que han sufrido una infección previa por VHB en busca de cualquier signo clínico o analítico de hepatitis B o de reactivación del VHB. Se han descrito casos de reactivación del VHB hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento. La interrupción del tratamiento del VHB con antivirales se debe consensuar con médicos experimentados en el tratamiento de la hepatitis B.

Si un paciente sufre una reactivación del VHB durante el tratamiento con ofatumumab, habrá que interrumpir inmediatamente el tratamiento con ofatumumab y cualquier otro tratamiento quimioterápico simultáneo; asimismo, habrá que disponer un tratamiento adecuado. No existen datos suficientes acerca de la seguridad de la reanudación del tratamiento con ofatumumab en pacientes que han sufrido una reactivación del VHB. La decisión de reanudar el tratamiento con ofatumumab en pacientes que hayan sufrido una reactivación del VHB se debe consensuar con médicos experimentados en el tratamiento de la hepatitis B.

Enfermedades cardiovasculares

Es necesario monitorizar estrechamente a los pacientes que tengan antecedentes de enfermedades cardíacas. Si un paciente sufre arritmias cardíacas graves o potencialmente mortales, habrá que interrumpir el tratamiento con ofatumumab.

Obstrucción intestinal

Se han descrito casos de obstrucción intestinal en pacientes a los que se les administraron tratamientos con anticuerpos monoclonales específicos para el antígeno CD20, incluido ofatumumab. Habrá que evaluar a aquellos pacientes que presenten dolor abdominal, sobre todo al principio del ciclo de tratamiento con ofatumumab, e iniciar un tratamiento adecuado.

Análisis clínicos periódicos

Se han descrito casos de citopenia, como neutropenia prolongada y tardía, durante el tratamiento con ofatumumab. Es necesario realizar análisis periódicos a los pacientes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

cy

ORIGINAL



tratados con ofatumumab para obtener hemogramas completos, incluidas cifras de neutrófilos y de plaquetas; la frecuencia debe ser más corta en aquellos pacientes que sufran citopenia. Si un paciente sufre citopenia, habrá que administrarle un tratamiento adecuado.

PRECAUCIONES

Interacciones

El ofatumumab no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la fluradabina, ciclofosfamida, clorambucilo o su metabolito activo: la mostaza del ácido fenilacético

Fertilidad

No existen datos de los efectos del ofatumumab sobre la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado mediante estudios con animales.

Embarazo

No existen datos sobre la administración de ofatumumab a mujeres embarazadas. Se desconocen sus efectos sobre el embarazo humano. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ofatumumab y hasta 6 meses después de finalizar el último tratamiento con ofatumumab como mínimo. No se debe administrar ofatumumab a mujeres embarazadas salvo que las posibles ventajas para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Los estudios realizados con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos de toxicidad para la madre ni para el embarazo o el desarrollo del embrión o feto (consulte la sección *Datos de toxicidad en animales*).

Lactancia

No se ha determinado la seguridad del uso del ofatumumab en personas durante la lactancia. Se desconoce si el ofatumumab se segrega en la leche materna; no obstante, la IgG humana se segrega en la leche materna. Los datos publicados indican que el consumo de leche materna por parte de los recién nacidos y los lactantes no da lugar a una absorción sustancial de estos anticuerpos maternos en la circulación sanguínea. Dado que se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal localizada y de la exposición sistémica limitada, es necesario actuar con precaución a la hora de administrar ofatumumab a una madre lactante.

Efectos sobre la capacidad para realizar tareas que requieran aplicar capacidades de juicio, motrices o cognitivas

No se han realizado estudios para investigar los efectos del ofatumumab sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria. Las características farmacológicas del ofatumumab no hacen previsible que produzca efectos perjudiciales que afecten a la realización de estas actividades. A la hora de analizar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran aplicar capacidades de juicio, motrices o cognitivas, hay que tener en cuenta el estado clínico del paciente y el tipo de reacciones adversas que puede producir el ofatumumab.

REACCIONES ADVERSAS

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL 3 12

El perfil de seguridad global del ofatumumab se basa en los datos obtenidos de 1168 pacientes participantes en estudios clínicos sobre LLC (ver "Estudios clínicos"). De ellos, 643 pacientes fueron tratados con ofatumumab como monoterapia y 525 pacientes fueron tratados con politerapia (ofatumumab y quimioterapia).

En los estudios clínicos con pacientes tratados con ofatumumab, las RAF observadas con mayor frecuencia fueron reacciones asociadas a la infusión; dichas reacciones las sufrieron un 61% (711/1168) de los pacientes en algún momento del tratamiento. La gravedad de la mayoría de las reacciones asociadas a la infusión fue de grado 1 o 2. El 7% de los pacientes sufrieron reacciones asociadas a la infusión de grado ≥ 3 en algún momento del tratamiento. El 2% de las reacciones asociadas a la infusión provocaron la interrupción del tratamiento. No se produjeron reacciones mortales asociadas a la infusión.

En el estudio fundamental (OMB110911) se describieron casos de neutropenia prolongada (definida como neutropenia de grado 3 o 4 que ocurrieron mientras el paciente estaba en tratamiento y que no se resolvieron en un plazo de 42 días tras el último tratamiento) en 41 pacientes (23 pacientes tratados con ofatumumab y clorambucilo, y 18 pacientes tratados solo con clorambucilo). Nueve pacientes tratados con ofatumumab y clorambucilo, y tres pacientes tratados solo con clorambucilo sufrieron neutropenia tardía (definida como neutropenia de grado 3 o 4 que comenzó al menos 42 días después del último tratamiento).

Las reacciones adversas descritas para el ofatumumab, ya sea como monoterapia o en combinación como quimioterapia, se especifican a continuación de acuerdo con la clasificación MedDRA por órganos y sistema (COS) y de la frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son las siguientes:

- Muy frecuentes ≥ 1/10
- Frecuentes ≥ 1/100 y < 1/10
- Raras ≥ 1/1000 y < 1/100
- Muy raras ≥ 1/10 000 y < 1/1000

| <u>COS MedDRA</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Raras</u> |
|---|-----------------------|---|--|
| Enfermedades sanguíneas y del sistema linfático | Neutropenia | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad* | Reacciones anafilácticas, incluido el choque anafiláctico* |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | | | Síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos cardíacos | | Taquicardia* | Bradicardia* |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión* e hipertensión* | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Dolor faringolaríngeo*, disnea*, tos*, malestar | Edema pulmonar* |

Handwritten initials

| | | | |
|--|-----------|--|-----------------------------|
| | | torácico*, congestión nasal* e hipoxia* | 9.132 |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas* | Diarrea* | Obstrucción intestinal leve |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción* | Prurito*, urticaria* y rubefacción* | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Dolor de espalda * | |
| Trastornos generales y en el lugar de administración | Pirexia* | Fatiga*, escalofríos*, hiperhidrosis* y "tormenta de citocinas"* | |

* Estas reacciones pueden atribuirse al ofatumumab como desencadenante de la reacción a la infusión y suelen producirse después de iniciar la infusión y dentro de las 24 horas siguientes a la finalización de la misma (consulte la sección Advertencias y precauciones).

La siguiente reacción adversa proviene de la experiencia post comercialización con Arzerra vía reportes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia por lo que se la categoriza como desconocida. Las reacciones adversas se listan de acuerdo a la clasificación MedDRA por órganos y dentro de cada clase por orden decreciente de seriedad.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones

Desconocida Hepatitis B (infección y reactivación del virus); consulte la sección *Advertencias y precauciones*.

SOBREDOSIFICACION

No hay disponibles datos de estudios clínicos acerca de la intoxicación por 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.

PRESENTACIÓN

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gts de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



9132

USO Y MANIPULACIÓN

1) Pasos previos a la dilución del ofatumumab

Inspeccione el concentrado de ofatumumab en busca de partículas sólidas o descoloración. La solución de ofatumumab debe ser incolora o de color amarillo claro. No utilice el concentrado de ofatumumab si este presenta descoloración. No agite el vial de ofatumumab antes de realizar la inspección.

2) Preparación de la solución de infusión

Hay que diluir el concentrado de ofatumumab en una solución salina utilizando técnicas asépticas antes de proceder a su administración.

Dosis de 300 mg

Dosis de 300 mg a partir de viales de 5 ml

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

- Extraiga y deseche 15 ml de una bolsa de 1000 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión.
- Extraiga 5 ml de ofatumumab de cada uno de los 3 viales e inyéctelos en la bolsa de 1000 ml.
- No agite la bolsa; para realizar la mezcla, dé la vuelta con suavidad a la bolsa.

Dosis de 1000 mg

Dosis de 1000 mg a partir de viales de 50 ml

Dosis de 1000 mg; utilice un vial (50 ml en total, 50 ml por vial):

- Extraiga y deseche 50 ml de una bolsa de 1000 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión.
- Extraiga 50 ml de ofatumumab del vial (50 ml en total) e inyéctelos en la bolsa de 1000 ml.
- No agite la bolsa; para realizar la mezcla, dé la vuelta con suavidad a la bolsa.

Dosis de 2000 mg

Dosis de 2000 mg a partir de viales de 50 ml

CR

Dosis de 2000 mg; utilice 2 viales (100 ml en total, 50 ml por vial):

- Extraiga y deseche 100 ml de una bolsa de 1000 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión.
- Extraiga 50 ml de ofatumumab de cada uno de los 2 viales (100 ml en total) e inyéctelos en la bolsa de 1000 ml.
- **No agite la bolsa; para realizar la mezcla, dé la vuelta con suavidad a la bolsa.**

3) Administración

El ofatumumab no se debe administrar en forma de inyección intravenosa rápida o lenta. Se debe administrar con una bomba de infusión intravenosa.

El concentrado de ofatumumab para solución de infusión no contiene conservantes; por lo tanto, es necesario realizar la dilución en condiciones asépticas. La solución diluida de infusión se debe conservar a una temperatura inferior a 25 °C y utilizar en un plazo de 24 horas tras la preparación. Una vez transcurrido ese tiempo, deseche la solución no utilizada.

El ofatumumab no se debe mezclar ni administrar como infusión con otros medicamentos o soluciones intravenosas. Para evitar esto, lave la vía con solución de cloruro de sodio al 0,9% antes y después de administrar el ofatumumab.

LLC no tratada previamente y tratamiento de mantenimiento de la LLC

En la primera infusión, administre ofatumumab durante 4,5 horas (consulte la sección *Posología y administración*) a través de una vía periférica o una sonda permanente de acuerdo con el esquema siguiente.

Si la primera infusión se realiza sin que se produzcan reacciones adversas graves, las infusiones restantes de 1000 mg se deberán administrar durante 4 horas (consulte la sección *Posología y administración*) a través de una vía periférica o una sonda permanente de acuerdo con el esquema siguiente. Si observa alguna reacción adversa asociada a la infusión, interrumpa la infusión y reiniciela con la velocidad de infusión correspondiente una vez que el estado del paciente se haya estabilizado (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Esquema de infusión



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

| | Primera infusión | Infusiones posteriores* |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Tiempo tras el inicio de la infusión (minutos) | Velocidad de infusión (ml/h) | Velocidad de infusión (ml/h) |
| 0-30 | 12 | 25 |
| 31-60 | 25 | 50 |
| 61-90 | 50 | 100 |
| 91-120 | 100 | 200 |
| 121-150 | 200 | 400 |
| 151-180 | 300 | 400 |
| > 180 | 400 | 400 |

* Si la infusión previa se realizó sin que se produjeran RAF graves asociadas a la infusión. Si observa alguna RAF asociada a la infusión, interrumpa la infusión y reiniciela con la velocidad de infusión correspondiente una vez que el estado del paciente se haya estabilizado (consulte la sección Posología y administración).

LLC recidivante o resistente

En la primera y la segunda infusión, administre ofatumumab durante 6,5 horas (consulte la sección Posología y administración) a través de una vía periférica o una sonda permanente de acuerdo con el esquema siguiente.

Si la segunda infusión se realiza sin que se produzcan reacciones adversas graves, las infusiones restantes (3-12) se deberán administrar durante 4 horas (consulte la sección Posología y administración) a través de una vía periférica o una sonda permanente de acuerdo con el esquema siguiente. Si observa alguna reacción adversa asociada a la infusión, interrumpa la infusión y reiniciela con la velocidad de infusión correspondiente una vez que el estado del paciente se haya estabilizado (consulte la sección Posología y administración).

Esquema de infusión

| | Infusiones n.º 1 y 2 | Infusiones n.º 3* a 12 |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Tiempo tras el inicio de la infusión (minutos) | Velocidad de infusión (ml/h) | Velocidad de infusión (ml/h) |
| 0-30 | 12 | 25 |
| 31-60 | 25 | 50 |
| 61-90 | 50 | 100 |
| 91-120 | 100 | 200 |
| > 121 | 200 | 400 |

* Si la segunda infusión se realizó sin que se produjeran RAF graves asociadas a la infusión. Si observa alguna RAF asociada a la infusión, interrumpa la infusión y reiniciela con la velocidad de infusión correspondiente una vez que el estado del paciente se haya estabilizado (consulte la sección Posología y administración).

Incompatibilidades

El concentrado para solución de infusión solo puede mezclarse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión (consulte la sección Uso y manipulación). No es recomendable mezclar el ofatumumab con otros fármacos en una bolsa de infusión.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

ORIGINAL



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 56.666
©Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited - Ware, Inglaterra.

3) 132

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

CDS: 29-Jul-2015 + 09-Mar-2016
Tracking number: N/A

Ch

Novartis Argentina S.A.
Firma: Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico: M.N. 11521
Apoderado



INFORMACION PARA EL PACIENTE

ARZERRA®
OFATUMUMAB

0732

Concentrado para solución para perfusión
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Arzerra®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada ml de Arzerra® contiene:

Ofatumumab.....20 mg

Excipientes: 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.p. 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, 116 mg de sodio por dosis de 1000 mg y 232 mg de sodio por dosis de 2000 mg.

En este prospecto

¿Qué es Arzerra® y para qué se utiliza?

Antes de aplicar Arzerra®

Forma de utilizar Arzerra®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Arzerra®?

Presentaciones

¿Qué es Arzerra® y para qué se utiliza?

Arzerra® contiene *ofatumumab*, una sustancia activa que forma parte del grupo de medicamentos denominados *anticuerpos monoclonales*.

Arzerra® se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). La LLC es una neoplasia sanguínea que afecta a un tipo de leucocitos denominados *linfocitos*. Los linfocitos se multiplican con excesiva rapidez y tienen una vida demasiado larga, lo que hace que exista un exceso de ellos en el sistema circulatorio. La enfermedad también puede afectar a diferentes

órganos del cuerpo. El anticuerpo que contiene Arzerra® se une a los linfocitos y provoca que estos mueran.

Antes de aplicar Arzerra®

9132

Precauciones especiales aplicables a Arzerra®

Antes de que se le administre Arzerra®, el médico debe saber:

- si sufre alguna enfermedad cardíaca;
- si sufre alguna enfermedad pulmonar; y,
- si ha sufrido hepatitis B (una enfermedad hepática). Arzerra® podría provocar la reactivación del virus de la hepatitis B. Para evitar que esto suceda, el médico podría administrarle un tratamiento antiviral.

→ Consulte al médico si cree que cumple alguna de estas condiciones. Podría tener que someterse a revisiones adicionales durante el tratamiento con Arzerra®.

Vacunas y Arzerra®

Si le están administrando alguna vacuna, informe al médico (o a la persona que le esté administrando la vacuna) de que está siendo tratado con Arzerra®. La respuesta a la vacuna podría ser más débil e impedirle que disponga de protección completa.

Reacciones asociadas a la infusión

Los medicamentos de este tipo (*anticuerpos monoclonales*) se administran por vía intravenosa en forma de infusión (goteo) durante varias horas. Pueden producir reacciones (efectos secundarios) durante el proceso de infusión de la solución. Como ayuda para reducir las posibles reacciones, se le administrarán medicamentos como antihistamínicos, esteroides o analgésicos (ver "Posibles efectos adversos").

Si cree que ha sufrido una reacción asociada a la infusión previamente, informe al médico antes de que le administre Arzerra®.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Los medicamentos como Arzerra® pueden provocar una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP). Informe inmediatamente al médico si sufre pérdida de memoria, confusión, dificultades para caminar o pérdida de visión. Si ya había sufrido alguno de estos síntomas antes de recibir el tratamiento con Arzerra®, informe al médico inmediatamente si se producen cambios en dichos síntomas.

Otros medicamentos y Arzerra®

Informe al médico si está tomando otros medicamentos, si los ha tomado recientemente o si va a comenzar a tomarlos. Esto también incluye los medicamentos de venta sin receta.

Embarazo y lactancia

No existen datos acerca de la seguridad de Arzerra® en mujeres embarazadas.

Utilice un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazada si está tomando Arzerra®, así como hasta seis meses después del último tratamiento.

Si está o cree que puede estar embarazada, no tome Arzerra® sin consultarlo previamente con el médico. El médico sopesará las ventajas para usted y los riesgos para el bebé de tomar Arzerra® durante el embarazo.

Se desconoce si los ingredientes de Arzerra® pueden segregarse en la leche materna. Si es usted una madre lactante, consulte siempre al médico antes de tomar Arzerra®.

ORIGINAL



Forma de utilizar Arzerra®

Si tiene cualquier duda en relación con el uso de Arzerra®, consulte al médico que le vaya a administrar la infusión.

Dosis habitual

La dosis habitual de Arzerra® es de 300 mg para la primera infusión. Esta dosis se incrementará (normalmente hasta 1000 o 2000 mg) para el resto de infusiones.

Forma de administración

Arzerra® se administra por *vía intravenosa* en forma de infusión (goteo) durante varias horas.

Si no ha recibido previamente ningún tratamiento para la LLC, se le administrarán **13 infusiones como máximo**. Tras la primera infusión, se le administrará una segunda infusión 7 días más tarde. Posteriormente, se le administrará una infusión al mes durante un período máximo de 11 meses.

Si está recibiendo un tratamiento de mantenimiento para la LLC, se le administrarán **14 infusiones como máximo**. Tras la primera infusión, se le administrará una segunda infusión 7 días más tarde. Posteriormente, se le administrará una infusión cada 2 meses durante un período máximo de 22 meses.

Si ha recibido previamente algún tratamiento para la LLC, se le administrarán normalmente **12 infusiones**. En primer lugar, se le administrará una infusión una vez por semana durante ocho semanas. A continuación, se dejará transcurrir un período de entre cuatro y cinco semanas. Posteriormente, se le administrará una infusión al mes durante cuatro meses.

Medicación administrada antes de cada infusión

Antes de cada infusión de Arzerra®, se le administrarán medicamentos que ayudarán a reducir las reacciones asociadas a la infusión; por ejemplo, antihistamínicos, esteroides o analgésicos, entre otros. Se le someterá a una rigurosa revisión y se tratarán las reacciones que pueda sufrir.

Si usted aplica más Arzerra® de lo debido

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, (011) 4658 7777

Posibles efectos adversos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Al igual que cualquier medicamento, Arzerra® puede provocar efectos secundarios, aunque todo el mundo los sufre.

0932

Reacciones asociadas a la infusión

Los medicamentos de este tipo (*anticuerpos monoclonales*) pueden provocar reacciones asociadas a la infusión, en ocasiones de carácter grave o incluso mortal. Estas reacciones normalmente se producen entre 1 y 2 horas después del inicio de la infusión. La probabilidad de sufrirlas durante el primer tratamiento es mayor.

Síntomas muy frecuentes de una reacción asociada a la infusión

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Malestar (*náuseas*).
- Fiebre.
- Erupción cutánea.

Síntomas frecuentes de una reacción asociada a la infusión

Pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

- Reacción alérgica grave. Entre los síntomas se incluyen los siguientes:
 - Erupción con relieve y picor (*urticaria*).
 - Hinchazón, en ocasiones de la cara o la boca (*angioedema*), lo que dificulta la respiración.
 - Pérdida de conocimiento.
- Dificultad para respirar, disnea, opresión en el pecho o tos.
- Sensación de mareo leve al ponerse en pie, un posible síntoma de tensión arterial baja
- Rubefacción.
- Sudoración excesiva.
- Temblores o escalofríos.
- Palpitaciones.
- Diarrea.
- Dolor de espalda.
- Presión arterial alta.
- Dolor o irritación de garganta.
- Cansancio.
- Obstrucción nasal.

Síntomas raros de una reacción asociada a la infusión

Pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas:

- Dificultad para respirar, líquido en los pulmones (*edema pulmonar*).
- Ralentización del pulso.

➔ Informe de inmediato al médico o enfermera si detecta cualquiera de estos síntomas.

Otros efectos secundarios

Efectos secundarios muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Cifra baja de leucocitos (*neutropenia*).

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrtziar
 Gerente de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado



ORIGINAL

9132

Efectos secundarios raros

Pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas:

- Dolor estomacal, posible síntoma de una obstrucción intestinal (intestino).
- ➔ Si sufre dolor estomacal persistente, acuda inmediatamente a la consulta del médico.
- Menor producción de orina de lo habitual o espasmos musculares, aumento de la concentración de potasio, fosfatos y ácido úrico en sangre, lo que puede provocar problemas renales (*síndrome de lisis tumoral*).
- ➔ Si nota estos síntomas, póngase en contacto con el médico lo antes posible.
- ➔ Informe al médico si cualquiera de los efectos secundarios indicados se vuelve grave o problemático, o si sufre cualquier efecto secundario que no aparezca recogido en este prospecto.

Frecuencia desconocida: (la frecuencia no puede ser estimada a partir de la información disponible)

- Ojos y piel amarillos, náuseas, falta de apetito, orina de color oscuro, posibles síntomas de una infección o la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B.

Si nota algún efecto secundario que no esté mencionado en este prospecto, comuníquese al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario.

¿Cómo conservar Arzerra®?

Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentaciones

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

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

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 56.666

®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited - Ware, Inglaterra.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aptoderado

CDS: 29-Jul-2015 + 09-Mar-2016
Tracking number: N/A



9 1 3 2

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Acreditado