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

DISPOSICIÓN N° 1832

BUENOS AIRES, 28 MAR 2012

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-011475-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ARZERRA e ingrediente farmacéutico activo OFATUMUMAB, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades

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

DISPOSICIÓN N° 1832

mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (artículo 9°).

Que de acuerdo al informe elaborado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), basado en las certificaciones y documentación científica acompañada, el ingrediente farmacéutico activo Ofatumumab, constituye un anticuerpo monoclonal humano producido en una línea celular recombinante murina (NS0) y se administra en forma de infusión endovenosa.

Que está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria al tratamiento convencional con fludarabina y

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

DISPOSICIÓN Nº 1832

alentuzumab.

Que, respecto de la ventaja terapéutica, el ofatumumab demostró incrementar la sobrevida en pacientes con LLC, situación en que, de por sí, la sobrevida es baja.

Que dado que el número de pacientes afectados por la LLC es escaso, a esta enfermedad se la considera rara o de baja frecuencia.

Que en abril 2010 el ofatumumab fue considerado medicamento huérfano por la EMA, es decir medicamento utilizado en enfermedades raras.

Que los resultados de los estudios publicados hasta la fecha indican que el ofatumumab es eficaz en el tratamiento de los pacientes con LLC: se destaca que el 58 % de los pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo con fludarabina y alemtuzumab (34 de 59) respondieron al tratamiento.

Que el Comité de Medicamentos Huérfanos de la Unión Europea consideró que no había ningún otro tratamiento autorizado para los pacientes con LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab y que el ofatumumab había logrado una elevada tasa de respuesta en este grupo de pacientes.

Que por lo tanto, el citado Comité decidió que los beneficios del medicamento son mayores que sus riesgos en este grupo de pacientes y recomendó que se concediera la autorización de comercialización.

Que, en este sentido el producto a registrar de nombre comercial ARZERRA y nombre genérico OFATUMUMAB fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como producto farmacéutico, de conformidad con el Certificado de Autorización de un Producto Medicinal emitido el 7/6/2011,

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

DISPOSICIÓN N° 1832

bajo el N° 01/11/45331, que consta en el expediente a fs. 19/23.

Que por las características especiales del producto, la patología y la situación de la población comprometida, como asimismo las limitaciones actuales a los conocimientos sobre la eficacia y seguridad del ingrediente farmacéutico activo, la aludida autorización fue otorgada bajo el régimen especial de la "aprobación condicional".

Que de conformidad con el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) EMA/62802/2010 - EMEA/H/C/1131, en Abril de 2010 se otorgó la primera aprobación condicional, con una validez de un año, pudiendo ser renovada.

Que cada año, el Comité de Medicamentos de la EMA revisará la nueva información disponible y actualizará la información (EPAR, abril 2010).

Que a fines de establecer el balance beneficio - riesgo del producto están en ejecución los siguientes estudios clínicos: SO-001: "An open label, multicentre study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL)" y SO-002: "A Phase IV observational study to provide further data on the clinical efficacy and safety of ofatumumab".

Que el patrocinador de los ensayos mencionados, Glaxo Group Ld deberá presentar los resultados de los mismos en las siguientes fechas: S0-001: 31/12/14 y S0-002: 30/06/13.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente

DISPOSICIÓN Nº 1832

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

beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92 (t.o. Dec. 177/93), las prescripciones de la Ley 16.463, las características especiales de la droga OFATUMUMAB y los alcances de la autorización conferida por la Agencia Europea de Medicamentos, corresponde otorgar el registro de la especialidad medicinal ARZERRA bajo condiciones especiales.

Que, en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir del otorgamiento del Certificado de Producto correspondiente.

Que asimismo la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., presenta a fs. 66 a 77 el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), el que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 78.

Que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. deberá comunicar a esta Administración Nacional, mediante informes periódicos, los resultados

DISPOSICIÓN N° 1832

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

globales obtenidos en el marco del plan de gestión de riesgos, como así también los resultados de los estudios clínicos S0-001 y S0-002.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que la DEM informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ARZERRA y nombre/s genérico/s OFATUMUMAB, la que será

DISPOSICIÓN Nº 1832

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

importada a la República Argentina por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos y con fundamento en el informe técnico, que obran como Anexo I y IV respectivamente de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - El titular del registro podrá solicitar la reinscripción del Certificado debiendo presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá

DISPOSICIÓN Nº 1832

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

proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) obrante a fs. 66 /77, oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 78, el que incluye la obligatoriedad de obtener el consentimiento informado por escrito otorgado por el paciente o sus representantes legales sobre el alcance de los riesgos y beneficios del tratamiento, como así también los resultados de los ensayos clínicos globales S0-001 y S0-002.

ARTICULO 8º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 9 – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 10 - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,

DISPOSICIÓN Nº 1832

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

conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-011475-11-4.

DISPOSICIÓN Nº: 1832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1832

Autorización: BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Genérico/s: OFATUMUMAB.

Nombre Comercial: ARZERRA.

País de origen de elaboración y procedencia, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

País de consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: GLAXO OPERATIONS UK, LTD.

Domicilio del establecimiento elaborador: HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTY DURHAM, DL12 8DT, REINO UNIDO (COMERCIALIZADO POR GLAXO WELLCOME OPERATIONS).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., CARLOS CASARES 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

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

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION.

Genérico/s: OFATUMUMAB.

Nombre Comercial: ARZERRA.

Clasificación ATC: L01XC10.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRONICA EN PACIENTES REFRACTARIOS A FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB.

Concentración/es: 20 mg DE OFATUMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OFATUMUMAB 20 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2.98 mg; POLISORBATO 80 0.20 mg; L-ARGININA 10 mg; ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 6.80 mg; EDETATO DE SODIO 0.019; ACIDO CLORHÍDRICO DILUIDO C.S.P. pH.5.5; AGUA PARA INYECTABLES 1 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO. ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO PRODUCIDO EN UNA LÍNEA CELULAR RECOMBINANTE MURINA (NS0).

Vía/s de administración: INFUSIÓN ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO LIBRE DE LATEX Y CIERRE DE ALUMINIO.

Presentación: 3 VIALES CON 5 ml CADA UNO Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN; 1 VIAL CON 50 ml Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN.

Contenido por unidad de venta: 3 VIALES CON 5 ml CADA UNO Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN; 1 VIAL CON 50 ml Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EL VIAL EN SU ENVASE ORIGINAL EXTERNO PARA PROTEGERLO DE LA LUZ. ENTRE 2ºC Y 8ºC.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012939-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1832, y de acuerdo a lo solicitado por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) BAJO CONDICIONES ESPECIALES de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Autorización: BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Genérico/s: OFATUMUMAB.

Nombre Comercial: ARZERRA.

País de origen de elaboración y procedencia, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

País de consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: GLAXO OPERATIONS UK, LTD.

Domicilio del establecimiento elaborador: HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTY DURHAM, DL12 8DT, REINO UNIDO (COMERCIALIZADO POR GLAXO WELLCOME OPERATIONS).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., CARLOS CASARES 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS

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

AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION.

Genérico/s: OFATUMUMAB.

Nombre Comercial: ARZERRA.

Clasificación ATC: L01XC10.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRONICA EN PACIENTES REFRACTARIOS A FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB.

Concentración/es: 20 mg DE OFATUMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OFATUMUMAB 20 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2.98 mg; POLISORBATO 80 0.20 mg; L-ARGININA 10 mg; ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 6.80 mg; EDETATO DE SODIO 0.019; ACIDO CLORHÍDRICO DILUIDO C.S.P. pH.5.5; AGUA PARA INYECTABLES 1 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO. ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO PRODUCIDO EN UNA LÍNEA CELULAR RECOMBINANTE MURINA (NS0).

Vía/s de administración: INFUSIÓN ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO LIBRE DE LATEX Y CIERRE DE ALUMINIO.

Presentación: 3 VIALES CON 5 ml CADA UNO Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN; 1

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

VIAL CON 50 ml Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN.

Contenido por unidad de venta: 3 VIALES CON 5 ml CADA UNO Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN; 1 VIAL CON 50 ml Y 2 EQUIPOS DE EXTENSIÓN.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR EL VIAL EN SU ENVASE ORIGINAL EXTERNO PARA PROTEGERLO DE LA LUZ. ENTRE 2ºC Y 8ºC.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., el Certificado Nº 56666, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 28 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO – TÉCNICAS Y REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

GENÉRICO/S: OFATUMUMAB.

NOMBRE COMERCIAL: ARZERRA.

CONCENTRACIÓN/ES: 20 mg DE OFATUMUMAB.

FORMA FARMACÉUTICA: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.

CLASIFICACIÓN ATC: L01XC10

INDICACIÓN/ES AUTORIZADA/S: LEUCEMIA LINFOCÏTICA CRONICA EN PACIENTES REFRACTARIOS A FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB.

ORIGEN DEL PRODUCTO: BIOTECNOLÓGICO. ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO PRODUCIDO EN UNA LÍNEA CELULAR RECOMBINANTE MURINA (NS0).

VÍA/S DE ADMINISTRACIÓN: INFUSIÒN ENDOVENOSA.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 24 MESES.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

OFATUMUMAB ES UN ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO PRODUCIDO EN UNA

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

LÍNEA CELULAR RECOMBINANTE MURINA (NS0) Y SE ADMINISTRA EN FORMA DE INFUSIÓN ENDOVENOSA. ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) REFRACTARIA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON FLUDARABINA Y ALENTUZUMAB.

ANTECEDENTES.

FUE AUTORIZADO POR LA EMA, BAJO EL RÉGIMEN DE "APROBACIÓN CONDICIONAL", COMO PRODUCTO FARMACÉUTICO BAJO EL CERTIFICADO N° 01/11/45331, EMITIDO CON FECHA 7/6/2011, QUE OBRA EN EL EXPEDIENTE A FS. 19/23.

DADO QUE EL NÚMERO DE PACIENTES AFECTADOS POR LA LLC ES ESCASO, A ESTA ENFERMEDAD SE LA CONSIDERA RARA. EL OFATUMUMAB FUE CONSIDERADO MEDICAMENTO HUÉRFANO, ES DECIR MEDICAMENTO UTILIZADO EN ENFERMEDADES RARAS, EN ABRIL 2010.

EL OFATUMUMAB ES LA ÚNICA OPCIÓN DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA POR LO CUAL SE JUSTIFICA SU AUTORIZACIÓN.

INFORMACIÓN DISPONIBLE

EL PATROCINADOR HA PRESENTADO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EVALUAR LOS BENEFICIOS Y LOS RIESGOS DEL TRATAMIENTO LUEGO DE LA

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

COMERCIALIZACIÓN. DICHO PLAN SE ENCUENTRA EN EL EXPEDIENTE DE REFERENCIA A FS. 66/77, Y A FS 78 FUE APROBADO POR EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DEM.

LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES, LAS PRECAUCIONES PARA EL USO Y LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL OFATUMUMAB PUEDEN CONSULTARSE EN LOS PROSPECTOS ADJUNTOS A FS. 170/183.

ESTUDIOS QUE AVALAN EL BENEFICIO CLÍNICO VS RIESGO

LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS HASTA LA FECHA INDICAN QUE EL OFATUMUMAB ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLC YA QUE DE 154 PACIENTES EVALUADOS, 58 % DE LOS PACIENTES EN LOS QUE HABÍA FRACASADO EL TRATAMIENTO PREVIO CON FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB (34 DE 59) RESPONDIERON AL TRATAMIENTO CON OFATUMUMAB. EL OFATUMUMAB DEMOSTRÓ INCREMENTAR LA SOBREVIDA EN PACIENTES CON LLC, DONDE DE POR SÍ LA SOBREVIDA YA ES BAJA.

EL COMITÉ DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS DE LA UNION EUROPEA CONSIDERÓ QUE NO HABÍA NINGÚN OTRO TRATAMIENTO AUTORIZADO ALLI PARA LOS PACIENTES CON LLC REFRACTARIA A FLUDARABINA Y ALEMTUZUMAB, Y QUE EL OFATUMUMAB HABÍA LOGRADO UNA ELEVADA TASA DE RESPUESTA EN ESTE GRUPO DE PACIENTES. POR TANTO, EL MENCIONADO

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

COMITÉ DECIDIÓ QUE LOS BENEFICIOS DEL MEDICAMENTO SON MAYORES QUE SUS RIESGOS EN ESTE GRUPO DE PACIENTES Y RECOMENDÓ QUE SE CONCEDIERA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

CADA AÑO, EL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA EMEA REVISARÁ LA NUEVA INFORMACIÓN DISPONIBLE Y LA ACTUALIZARÁ (CFME. EPAR ABRIL 2010).

REQUISITOS A CUMPLIR

A FINES DE ESTABLECER EL BALANCE RIESGO- BENEFICIO DEL PRODUCTO ESTÁN EN EJECUCIÓN LOS SIGUIENTES ESTUDIOS CLÍNICOS:

SO-001: AN OPEN LABEL, MULTICENTRE STUDY INVESTIGATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OFATUMUMAB THERAPY VERSUS PHYSICIANS' CHOICE IN PATIENTS WITH SULKY FLUDARABINE REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (CLL)

SO-002: A PHASE IV OBSERVATIONAL STUDY TO PROVIDE FURTHER DATA ON THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF OFATUMUMAB.

EL PATROCINADOR GLAXO GROUP LTD SE HA COMPROMETIDO A LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN LAS SIGUIENTES FECHAS: S0-001: 31/12/14 Y S0-002:30/06/13.

ASIMISMO, LA FIRMA GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. DEBERA COMUNICAR A ESTA ADMINISTRACIÓN NACIONAL, MEDIANTE INFORMES PERIÓDICOS, LOS RESULTADOS GLOBALES OBTENIDOS EN EL MARCO DEL PLAN DE GESTIÓN DE

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

RIESGOS, COMO ASÍ TAMBIÉN LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS S0-001 Y S0-002.

EN TODOS LOS CASOS EL MÉDICO TRATANTE DEBERÁ OBTENER EL CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO, OTORGADO POR EL PACIENTE O SUS REPRESENTANTES LEGALES, SOBRE EL ALCANCE DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO.

1832

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1832

A.N.M.A.T. FOLIO 170 LIBRO DE ENTRADAS

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
ARZERRA® está indicado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) que se une específicamente a un epitope 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 estadío 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 interioriza tras la unión del anticuerpo.

La unión de ofatumumab al epitope 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. También se ha demostrado que ofatumumab induce la lisis celular de células con alto y bajo grado de expresión de CD20 y en células resistentes a rituximab. Además, la unión de ofatumumab permite el reclutamiento de las células natural killer, que permiten la inducción de la muerte celular a través de la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente.

Efectos farmacodinámicos
Los recuentos de células B periféricas disminuyeron tras la primera perfusión de ofatumumab en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 171 MESA DE ENTRADAS

pacientes con neoplasias hematológicas. En pacientes con LLC refractaria, la mediana del descenso en el recuento de células B fue de un 23% después de la primera perfusión y de un 92% después de la octava perfusión. En la mayoría de los pacientes el recuento de células B periféricas se mantuvo bajo durante el resto del tratamiento, luego se recuperó gradualmente (la mediana del descenso en el recuento de células B fue un 68% inferior del valor basal 3 meses después de finalizar el tratamiento con ofatumumab).

Inmunogenicidad
Existe potencialmente inmunogenicidad con proteínas terapéuticas como ofatumumab; sin embargo, la formación de anticuerpos anti-ofatumumab puede disminuir debido a que ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano que reduce el número de células B en pacientes que ya están inmunocomprometidos por LLC.

En el estudio clínico pivotal (Hx-CD20-406), las muestras de suero de 154 pacientes con LLC tratados con ofatumumab fueron analizadas para detectar anticuerpos anti-ofatumumab. Todas las muestras analizadas en los 46 pacientes que recibieron al menos 8 perfusiones y que tuvieron concentraciones séricas de ofatumumab que habían disminuido lo suficiente como para permitir detección de anticuerpos anti-ofatumumab (33 de ellos recibieron las 12 perfusiones), fueron negativas para anticuerpos anti-ofatumumab.

Estudios clínicos
La eficacia clínica de ofatumumab se ha demostrado en un análisis intermedio planificado del estudio en curso Hx-CD20-406 (un solo brazo, abierto, multicéntrico), y el estudio de apoyo finalizado, Hx-CD20-402 (abierto, escalado de dosis, multicéntrico).

Hx-CD20-406
ARZERRA® fue administrado como monoterapia a 154 pacientes con LLC. La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo: de 41 a 86 años), y la mayoría fueron hombres (72%) y blancos (97%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57%). De estos 154 pacientes, 59 pacientes fueron refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab (definido como la incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial con el tratamiento con fludarabina o alemtuzumab, o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de fludarabina o alemtuzumab). Los datos citogenéticos basales (FISH) estuvieron disponibles para 151 pacientes. Se detectaron aberraciones cromosómicas en 118 pacientes; hubo 33 pacientes con deleción de 17p, 50 pacientes con deleción de 11q, 16 pacientes con trisomía 12q, 30 pacientes con un cariotipo normal y 19 pacientes con deleción de 13q como única aberración.

La tasa de respuesta global fue del 58% en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (ver en la **Tabla 1** un resumen de los datos de eficacia del estudio). Los pacientes que recibieron tratamiento previo con rituximab, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos, respondieron al tratamiento con ofatumumab en una tasa similar a aquellos que no recibieron tratamiento previo con rituximab.

Tabla 1. Resumen de la respuesta a ARZERRA® en Pacientes con LLC

Variable (Primaria)[1]	Pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab n = 59
Tasa de respuesta global	
Respondedores, n (%)	34 (58)
99% IC (%)	40; 74

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 172 MESA DE ENTRADAS

Tasa de respuesta en pacientes con tratamiento previo con rituximab	
Respondedores, n (%)	19/35 (54)
95% IC (%)	37; 71
Tasa de respuesta en pacientes con anomalías cromosómicas	
Deleción de 17p	
Respondedores, n (%)	7/17 (41)
95% IC (%)	18; 67
Deleción de 11q	
Respondedores, n (%)	15/24 (63)
95% IC (%)	41; 81
Mediana de sobrevida global	
Meses	13,7
95% IC	9,4; no estimable
Sobrevida libre de progresión	
Meses	5,7
95% IC	4,5; 8,0
Mediana de duración de la respuesta	
Meses	7,1
95% IC	3,7; 7,6
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento de LLC	
Meses	9,0
95% IC	7,3; 10,7
[1] La respuesta global fue evaluada por un Comité de Respuesta Independiente utilizando las guías para LLC de 1996 del National Cancer Institute Working Group (NCIWG).	

También se demostraron mejoras en los componentes de los criterios de respuesta del NCIWG. Estos incluyeron mejoras asociadas con síntomas constitucionales, linfoadenopatía, organomegalia, o citopenias (ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Resumen de mejora clínica con una duración mínima de 2 meses en sujetos con anomalías en situación basal

Variable de eficacia o parámetro hematológico[a]	Sujetos con beneficios/Sujetos con anomalías en situación basal (%)
	Pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab
Recuento de linfocitos	
Disminución ≥50%	31/42 (74)
Normalización (≤4x10^9/l)	20/42 (48)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 173 MESA DE ENTRADAS

Resolución completa de los síntomas constitucionales[b]	15/31 (48)
Linfoadenopatía[c] Mejoría ≥50% Resolución completa	 34/55 (62) 9/55 (16)
Esplenomegalia Mejoría ≥50% Resolución completa	 16/30 (53) 14/30 (47)
Hepatomegalia Mejoría ≥50% Resolución completa	 11/18 (61) 9/18 (50)
Hemoglobina <11 g/dl en situación basal hasta >11 g/dl post basal	8/26 (31)
Recuento de plaquetas $<100x10^9$/l en situación basal hasta incremento >50% o $>100x10^9$/l post basal	12/29 (41)
Neutrófilos $<1x10^9$/l en situación basal hasta $\geq 1,5x10^9$/l	1/19 (5)

[a] Excluye las visitas de sujetos desde la fecha de la primera transfusión, tratamiento con eritropoyetina, o tratamiento con factores de crecimiento. Para los sujetos con ausencia de datos en situación basal, la última exploración/no programada de datos se tomará como situación basal.

[b] Resolución completa de los síntomas constitucionales (fiebre, sudores nocturnos, fatiga, pérdida de peso) definido como la presencia de cualquier síntoma en situación basal, seguido de ausencia de síntomas.

[c] Linfoadenopatía medida por la suma de los productos de los diámetros mayores (SPD) evaluados mediante exploración física.

ARZERRA® fue también administrado a un grupo de pacientes (n=79) con linfoadenopatía voluminosa (definida como al menos un nódulo linfático > 5 cm) que eran además refractarios a fludarabina. La tasa de respuesta global en este grupo fue del 47% (99% IC: 32%, 62%). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5,9 meses (95% IC: 4,9; 6,4) y la mediana de sobrevida global fue de 15,4 meses (95% IC: 10,2; 20,2). La tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con rituximab fue del 44% (95% IC: 29; 60). Estos pacientes también experimentaron una mejoría clínica comparable, en términos de variables de eficacia y parámetros hematológicos detallados anteriormente, con los pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab

Adicionalmente, un grupo de pacientes (n=16) que eran intolerantes/inelegibles al tratamiento con fludarabina y/o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab, fueron tratados con **ARZERRA®**. La tasa de respuesta global en este grupo fue del 56% (99% IC: 24%, 85%).

Hx-CD20-402
Se realizó un estudio de escalado de dosis en 33 pacientes con LLC en recaída o refractaria. La mediana de la edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo: de 27 a 82 años), la mayoría fueron hombres (58%) y todos eran blancos. El tratamiento con ofatumumab (cuando se administran 4

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 174 MESA DE ENTRADAS

perfusiones semanales), obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 50% en el grupo de dosis más alta (1° dosis: 500 mg; 2°, 3° y 4° dosis: 2.000 mg) e incluyó 12 remisiones parciales y una remisión parcial nodular. Para el grupo de dosis más alta, la mediana de tiempo a progresión fue de 15,6 semanas (95% IC: 15-22,6 semanas) en el análisis completo de la población, y de 23 semanas (IC: 20-31,4 semanas) en los respondedores. La duración de la respuesta fue de 16 semanas (IC: 13,3–19,0 semanas) y el tiempo hasta el próximo tratamiento para LLC fue de 52,4 semanas (IC: 36,9–no estimable).

Población pediátrica
La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con **ARZERRA®** en todos los subgrupos de población pediátrica en Leucemia Linfocítica Crónica (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** – Población pediátrica).

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 146 pacientes con LLC refractaria estuvieron disponibles. El valor de la media geométrica de $C_{máx}$ fue 63 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 1.482 µg/ml y el valor de la media geométrica del $AUC_{(0-\infty)}$ fue de 674.463 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 881 µg/ml y el valor de la media geométrica del $AUC_{(0-\infty)}$ fue 265.707 µg.h/ml.

Distribución
Ofatumumab tiene un volumen de distribución pequeño, con valores medios de Vss que van desde 1,7 hasta 5,1 l a través de los estudios, niveles de dosis y número de perfusión.

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 $t_{½}$ fueron significativamente mayores tras las perfusiones posteriores que tras la perfusión inicial; durante las perfusiones semanales repetidas, los valores del AUC y $C_{máx}$ de ofatumumab aumentaron más que la acumulación esperada basándose en los datos de la primera perfusión.

En los estudios en pacientes con LLC, los valores medios para Cl y $t_{½}$ 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, 9,5 ml/h (intervalo 2,2-23,7 ml/h) y 15,8 días (intervalo 8,8-61,5 días) después de la octava perfusión, y 10,1 ml/h (intervalo 3,3-23,6 ml/h) y 13,9 días (intervalo 9,0-29,2 días) después de la duodécima 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 86 años, la edad no resultó ser un factor significativo en la farmacocinética de ofatumumab.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 175 MESA DE ENTRADAS

Niños y adolescentes
No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

Género
En el análisis de un estudio cruzado, el género tuvo un efecto moderado (14-25%) en la farmacocinética de ofatumumab, con valores de $C_{máx}$ y AUC mayores observados en mujeres (el 41% 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
En el análisis de un estudio cruzado de una población de pacientes con un clearance de creatinina calculado en un rango de valores entre 33 y 287 ml/min, el clearance de creatinina calculado en situación basal no resultó ser un factor clínicamente significativo en la farmacocinética de ofatumumab. No se recomienda el ajuste de la dosis para la insuficiencia renal de 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 existen datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. Las moléculas IgG1 como ofatumumab son catabolizadas por enzimas proteolíticas omnipresentes, que no están 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® 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 ser premedicados de 30 minutos a 2 horas antes de la perfusión de **ARZERRA®**, de acuerdo al siguiente esquema de dosificación:

Número de perfusión (dosis)	Dosis de corticosteroide intravenoso	Dosis de analgésico	Dosis de antihistamínico
1 (300 mg)	Equivalente a 100 mg de prednisolona	Equivalente a 1.000 mg de paracetamol	Equivalente a 10 mg de cetirizina
2 (2.000 mg)	Equivalente a 100 mg de prednisolona	Equivalente a 1.000 mg de paracetamol	Equivalente a 10 mg de cetirizina
3-8 (2.000 mg)	Equivalente a 0-100 mg de prednisolona [a)]	Equivalente a 1.000 mg de paracetamol	Equivalente a 10 mg de cetirizina
9 (2.000 mg)	Equivalente a 100 mg de prednisolona	Equivalente a 1.000 mg de paracetamol	Equivalente a 10 mg de cetirizina
10-12 (2.000 mg)	Equivalente a 50-100 mg de prednisolona [b)]	Equivalente a 1.000 mg de paracetamol	Equivalente a 10 mg de cetirizina

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 176 MESA DE ENTRADAS

[a] Si la segunda perfusión se ha completado sin una reacción adversa grave, la dosis puede reducirse bajo el criterio del médico. [b] Si la novena perfusión se ha completado sin una reacción adversa grave, la dosis puede reducirse bajo el criterio del médico.

Posología

La dosis recomendada es 300 mg de ofatumumab para la primera perfusión y 2.000 mg de ofatumumab para todas las perfusiones posteriores. El esquema de perfusión es de 8 semanas consecutivas, y transcurrido un periodo de interrupción de 4-5 semanas, dicho esquema pasará a ser de 4 meses consecutivos (por ej. una perfusión 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 duplicar cada 30 minutos hasta un máximo de 200 ml/hora (Ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

Perfusiones posteriores

Si la segunda perfusión se ha completado sin reacciones adversas graves relacionadas con la perfusión, las perfusiones restantes pueden comenzar a una velocidad de 25 ml/hora y deben duplicarse cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/hora (Ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento

Las reacciones adversas relacionadas con la perfusión pueden conducir a utilizar velocidades de perfusión más lentas.

- En el caso de una reacción adversa 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 reacción adversa, 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 doble de la velocidad cada 30 minutos).
- En el caso de una reacción adversa 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 doble de la velocidad cada 30 minutos).

Población pediátrica

ARZERRA® no está recomendado para el uso en niños menores de 18 años debido a datos insuficientes en la seguridad y/o eficacia.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias sustanciales en la seguridad y la eficacia relacionadas con la edad. 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 177 MESA DE ENTRADAS

No se han realizado estudios formales con **ARZERRA®** en pacientes con insuficiencia renal. 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**).

Modo de administración
ARZERRA® se administra en perfusión intravenosa y debe diluirse antes de la administración (Ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a ofatumumab o a alguno de los excipientes (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Reacciones debidas a la perfusión
Ofatumumab se ha asociado con reacciones debidas a la perfusión que causan la interrupción temporal del tratamiento o la suspensión del tratamiento. Las premedicaciones atenúan las reacciones debidas a la perfusión, pero éstas pueden seguir apareciendo, predominantemente durante la primera perfusión. Las reacciones debidas a la perfusión pueden incluir acontecimientos anafilactoides, acontecimientos cardiacos, escalofríos, tos, síndrome de liberación de citoquinas, diarrea, disnea, fatiga, rubefacción, hipertensión, hipotensión, náuseas, dolor, 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor carga tumoral, concentraciones elevadas de células circulantes (≥ 25.000/mm^3), hipovolemia, insuficiencia renal, elevados niveles de ácido úrico pre-tratamiento y niveles de lactato deshidrogenasa elevados. El manejo del SLT incluye la corrección de las alteraciones electrolíticas, monitorización de la función renal, mantenimiento del balance de fluidos y tratamiento de soporte.

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. Debido al riesgo de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 128 FECHA DE ENTRADA

infección, la administración de vacunas vivas atenuadas debe evitarse durante y después del tratamiento con ofatumumab, hasta que los recuentos de células B se normalicen. Se deben valorar los riesgos y los beneficios de la vacunación de pacientes durante el tratamiento con ofatumumab.

Hepatitis B
En pacientes que están utilizando ofatumumab puede aparecer infección por hepatitis B (VHB), incluyendo infección mortal. La reactivación de la hepatitis B, incluyendo hepatitis fulminante y muerte ocurre con otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20. Los pacientes con elevado riesgo de infección por VHB deben ser examinados antes de iniciar el tratamiento con **ARZERRA®**. Los portadores de hepatitis B deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa de VHB durante el tratamiento con ofatumumab y durante 6-12 meses después de la última perfusión de **ARZERRA®**. Se debe interrumpir el tratamiento con **ARZERRA®** en los pacientes que desarrollan hepatitis viral e iniciar el tratamiento adecuado. Existen datos insuficientes en relación a la seguridad de administración de ofatumumab en pacientes con hepatitis activa.

Cardiovascular
Los pacientes con historial de enfermedad cardiaca se deben monitorizar estrechamente. Se debe interrumpir el tratamiento con **ARZERRA®** en los pacientes que experimentan arritmias cardiacas 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.

Monitorización de valores analíticos de laboratorio
Debido a que ofatumumab se une a todos los linfocitos CD20 positivos (malignos y no malignos), se deben realizar recuentos sanguíneos completos y recuentos de plaquetas a intervalos regulares durante el tratamiento con ofatumumab, y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias.

Contenido en sodio
Este medicamento contiene 34,8 mg de sodio por dosis de 300 mg y 232 mg de sodio por dosis de 2.000 mg. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

Interacciones
Aunque no se han realizado estudios formales de interacción con ofatumumab, no se conocen interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos.

La eficacia de vacunas vivas atenuadas o inactivadas puede verse alterada con ofatumumab. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de estos agentes con ofatumumab. Si la coadministración se considera inevitable, se deben valorar los riesgos y los beneficios de vacunar a los pacientes durante el tratamiento con ofatumumab (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 prevéa, 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 179 MESA DE ENTRADAS

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. En el día 100 de la gestación, se observó una reducción de células B relacionada con la actividad farmacológica de ofatumumab en la sangre del cordón fetal y en los tejidos esplénicos fetales. No se han realizado estudios de desarrollo pre y postnatal. Por lo tanto, la recuperación postnatal no ha sido demostrada.

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. 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**), aparte de un efecto farmacológico esperado, por ej. el agotamiento de células B. Ofatumumab no debe administrase a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 12 meses después del tratamiento con ofatumumab.

Lactancia
No se ha establecido el uso seguro de ofatumumab en humanos durante la lactancia. La excreción de ofatumumab en la leche no ha sido estudiada en animales. No se sabe si ofatumumab se secreta en la leche humana, sin embargo la IgG es secretada en la leche humana. Los 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. La lactancia debe suspenderse durante la duración del tratamiento con ofatumumab y durante los 12 meses posteriores al tratamiento.

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 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se esperan efectos perjudiciales en estas actividades procedentes de la farmacología de ofatumumab. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ofatumumab debe tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, capacidades motoras o cognitivas (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

REACCIONES ADVERSAS
La seguridad de ofatumumab se ha evaluado en dos estudios abiertos en pacientes con LLC en recaída o refractaria. En el estudio Hx-CD20-406, se reclutaron 154 pacientes para recibir una dosis inicial de 300 mg seguida de 7 perfusiones semanales consecutivas de 2.000 mg, seguido 5 semanas más tarde de 4 perfusiones mensuales consecutivas de 2.000 mg. El segundo estudio (Hx-CD20-402) fue un estudio de búsqueda de dosis y los pacientes distribuidos en tres cohortes (3 pacientes, 3 pacientes, 27 pacientes) recibieron una dosis de inicio de 100 mg, 300 mg o 500 mg, seguidos una semana después

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 180 FECHA DE ENTRADA

de 3 perfusiones semanales consecutivas de 500 mg, 1.000 mg o 2.000 mg de ofatumumab respectivamente. Las reacciones adversas notificadas provienen de los datos finales del estudio de búsqueda de dosis inicial y de un análisis intermedio planificado del estudio Hx-CD20-406.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía, infección del tracto respiratorio superior	Sepsis, incluyendo sepsis neutropénica y shock séptico, infección por virus del herpes, infección del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitosis, coagulopatía, aplasia eritrocitaria, linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilactoides, hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisis tumoral
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, hipoxia, disnea, malestar torácico, dolor faringolaríngeo, tos, congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales		Obstrucción del intestino delgado, diarrea, náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Urticaria, prurito, rubefacción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 181 MESA DE ENTRADAS

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Síndrome de liberación de citoquinas, pirexia, sensación de frío, escalofríos, hiperhidrosis, fatiga	

Reacciones debidas a la perfusión: En el estudio pivotal (Hx-CD20-406), aparecieron reacciones debidas a la perfusión en el 44% de los pacientes el día de la primera perfusión (300 mg), en el 29% el día de la segunda perfusión (2.000 mg), y con menor frecuencia durante las perfusiones posteriores (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Infecciones: En el estudio pivotal, un total de 108 pacientes (70%) experimentaron infecciones bacterianas, virales o fúngicas. Un total de 45 pacientes (29%) experimentaron infecciones ≥ Grado 3, de las cuales 19 (12%) fueron mortales. El porcentaje de infecciones mortales en el grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab fue del 17%.

Neutropenia: De los 108 pacientes que formaron parte del estudio pivotal, con un recuento normal de neutrófilos al inicio del tratamiento, 45 (42%) desarrollaron neutropenia ≥ Grado 3. Diecinueve (18%) desarrollaron neutropenia de Grado 4. Algunos pacientes experimentaron neutropenia de Grado 4 de nueva aparición, durante más de 2 semanas.

SOBREDOSIFICACIÓN
No se han notificado casos de sobredosis.
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 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.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
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 utilizarse en las 24 horas siguientes a la preparación. Transcurrido ese tiempo, se debe desechar la solución no utilizada.

- Antes de diluir **ARZERRA®**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 182 MESA DE ENTRADAS

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

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

El concentrado puede contener una pequeña cantidad de partículas de ofatumumab visibles, de translúcidas a blancas, amorfas. Los filtros proporcionados como parte del equipo de extensión eliminarán estas partículas.

- 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 ofatumumab 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 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 ofatumumab 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 y utilizando el filtro en línea de 0,2 micrones proporcionado en el equipo de extensión. El filtro en línea se debe utilizar durante toda la perfusión.

La perfusión debe ser completada en un plazo de 24 horas tras su preparación. Transcurrido ese tiempo desechar la solución no utilizada.

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

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:

Perfusiones 1 y 2: Esquema

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 183 MESA DE ENTRADAS

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

Perfusiones 3 a 12: Esquema

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº .....

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.

CPP EMA
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. Nº .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

1832

A.N.M.A.T. FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

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

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Inglesa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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 diluído c.s. pH 5,5; Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....
Lote: .....
Vencimiento: .....

(*)Envases conteniendo 3 viales por 5 ml cada uno y dos equipos de extensión.
(Cada vial de 5 ml de **ARZERRA®** contiene: Ofatumumab 100 mg).
Envases conteniendo 1 vial por 50 ml y dos equipos de extensión.
(Cada vial de 50 ml de **ARZERRA®** contiene: Ofatumumab 1.000 mg).

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado