



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1630

BUENOS AIRES, 14 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019207-12-1 y el agregado N° 1-47-0000-019302-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARZERRA / OFATUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.666.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 1630**

Que de fojas 315 a 316 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARZERRA / OFATUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.666 y Disposición N° 1832/12, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 216 a 254.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1832/12 los prospectos autorizados por las fojas 216 a 228, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

**DISPOSICIÓN N° 1630**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.666 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019207-12-1 y el agregado N° 1-47-0000-019302-12-9

DISPOSICIÓN N° **1630**

nc

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **1630** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.666 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARZERRA / OFATUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg/ml.-

5,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1832/12.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012939-10-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición Nº 1832/12.-	Prospectos de fs. 216 a 254, corresponde desglosar de fs. 216 a 228.-

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 GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

6



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

14 MAR 2013

Autorización N° 56.666 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del  
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-019207-12-1

DISPOSICIÓN N° **1630**

nc

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

①



**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 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) CD20 positiva refractarios al tratamiento o con recaída de la enfermedad

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

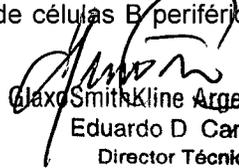
Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) que se une específicamente a un epítopo bien diferenciado que abarca los loops extracelulares grande y pequeño de la molécula CD20. La molécula CD20 es una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta linfocito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

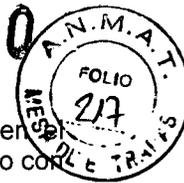
La unión de ofatumumab al epítopo proximal a la membrana de la molécula CD20 induce el reclutamiento y la activación de la vía del complemento en la superficie celular, que origina citotoxicidad dependiente del complemento y consiguiente lisis de las células tumorales. Se ha demostrado que ofatumumab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

Adicionalmente, la unión de ofatumumab induce muerte celular mediante citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. También se ha demostrado ofatumumab induce la lisis celular de células con alto y bajo grado de expresión de CD20 y en células resistentes a rituximab.

Efectos farmacodinámicos

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron tras la primera perfusión de ofatumumab en pacientes con neoplasias hematológicas. En pacientes con LLC refractaria, la mediana del descenso en el recuento de células B fue de un 22% después de la primera perfusión y de un 92% después de la octava perfusión. En la mayoría de los pacientes el recuento de células B periféricas se mantuvo bajo

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



durante el resto del tratamiento, luego se recuperó gradualmente (la mediana del descenso en el recuento de células B fue un 69% 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 estar disminuida debido a que ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano que reduce el número de células B.

En el estudio clínico pivotal (Hx-CD20-406), no se detectaron anticuerpos anti-ofatumumab en los 82 pacientes que tuvieron concentraciones suficientemente bajas de ofatumumab circulante para permitir su detección (81 de quienes habían recibido cuando menos 8 perfusiones y 61 de quienes habían recibido las 12 perfusiones).

#### **Estudios clínicos**

La eficacia clínica de ARZERRA se ha demostrado en el estudio pivotal, Hx-CD20-406 (de una sola rama, abierto, multicéntrico) y un estudio de respaldo, Hx-CD20-402 (abierto, de escalado de dosis, multicéntrico).

#### **Hx-CD20-406**

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

Los pacientes recibieron 300 mg de ofatumumab en la primera perfusión y 2.000 mg de ofatumumab para todas las perfusiones subsiguientes. El esquema de perfusión fue 8 infusiones semanales consecutivas, seguidas 5 semanas después de una perfusión única para los 4 meses consecutivos. La mayoría de los pacientes (90%); 200/223 recibieron por lo menos 8 perfusiones, 68% (152/223) recibieron por lo menos 10 perfusiones y 51% (113/223) recibieron todas las 12 perfusiones.

La variable primaria de este estudio en curso fue evaluar la eficacia de ofatumumab en las poblaciones de sujetos, medida mediante la tasa de respuesta durante un período de 24 semanas. La respuesta general fue evaluada por un Comité de Respuesta Independiente utilizando los lineamientos del Grupo de Trabajo del Instituto Nacional de Cáncer (NCIWG, por sus siglas en inglés) 1996 para LLC.

Las tasas de respuesta general fueron 49% en el grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab y 43% en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina (vea la Tabla 1 para un resumen de los datos de eficacia del estudio). Adicionalmente, un grupo de pacientes (n=16) que fueron intolerantes/inelegibles para el tratamiento con fludarabina y/o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab y que no fueron incluidos en ninguno de los dos grupos anteriores fueron tratados con ofatumumab; la tasa de respuesta global en este grupo fue 63% (IC del 95,3%: 35%, 85%). Todas las respuestas fueron remisión parcial, exceptuando un paciente en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina que alcanzó una remisión completa. Enfermedad estable fue la mejor respuesta para 35% del grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab y 46% en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina. Enfermedad progresiva fue la mejor respuesta en un 5% en el grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab y 8% en el grupo con enfermedad voluminosa refractario a fludarabina.

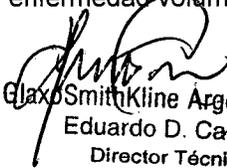
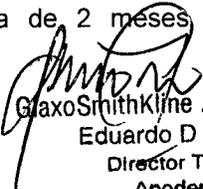
  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado

Tabla 1. Resumen de respuesta a ofatumumab en pacientes con LLC

Variable	Refractario a Fludarabina y Alemtuzumab n = 95	Enfermedad Voluminosa Refractario a Fludarabina n = 112
Tasa de Respuesta Global Respondedores, n (%) 95.3% IC (%)	47 (49) 39; 60	48 (43) 33; 53
Tasa de respuesta en pacientes con tratamiento previo con rituximab Respondedores, n (%) 95% IC (%)	25/56 (45) 31; 59	23/61 (38) 26; 51
Tasa de respuesta en pacientes con anomalías cromosómicas Delección 17p Respondedores, n (%) 95% IC (%) Delección 11q Respondedores, n (%) 95% IC (%)	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65	4/19 (21) 6; 46 19/36 (53) 35; 70
Mediana de sobrevida global Meses 95% IC (%)	13.9 9,9; 18,6	17.4 15,0; 24,0
Sobrevida Libre de Progresión Meses 95% IC (%)	4.6 3,9; 6,3	5.5 4,6; 6,4
Mediana de duración de la Respuesta Meses 95% IC (%)	5.5 3,7; 7,2	6.4 4,6; 7,0
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento para LCC Meses 95% IC (%)	8.5 7,2 ; 9,9	8.2 7,0; 9,3

También se demostraron mejorías en los componentes de los criterios de respuesta NCIWG. Estos incluyeron mejorías asociadas con síntomas constitucionales, linfadenopatía, organomegalia o citopenias (vea la Tabla 2).

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

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

Variable de Eficacia o Parámetro Hematológico a	Sujetos con Beneficios/Sujetos con Anormalidad en situación Basal %)	
	Refractarios Fludarabina Alemtuzumab	Voluminoso Refractario a Fludarabina
Recuento de linfocitos		
Disminución $\geq 50\%$	49/71 (69)	67/94 (71)
Normalización ( $\leq 4 \times 10^9/L$ )	36/71 (51)	40/94 (43)
Resolución Completa de Síntomas Constitucionales b	21/47 (45)	37/61 (61)
Linfadenopatía c		
Mejoría $\geq 50\%$	51/88 (58)	59/105 (56)
Resolución Completa	17/88 (19)	16/105 (15)
Esplenomegalia		
Mejoría $\geq 50\%$	27/47 (57)	38/64 (59)
Resolución Completa	23/47 (49)	26/64 (41)
Hepatomegalia		
Mejoría $\geq 50\%$	14/24 (58)	18/30 (60)
Resolución Completa	11/24 (46)	16/30 (53)
Hemoglobina $< 11$ g/dl en situación basal hasta $> 11$ g/dl post-basal	12/49 (24)	15/62 (24)
Recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ en situación basal hasta aumento $> 50\%$ a partir de la situación basal ó $> 100 \times 10^9/l$ post-basal	19/50 (38)	29/63 (46)
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$ en situación basal a $\geq 1,5 \times 10^9/l$ post-basal	1/17 (6)	3/13 (23)

a Excluye las visitas de sujetos desde la primera transfusión, tratamiento con eritropoyetina o tratamiento con factores de crecimiento. Para sujetos con ausencia de datos en situación basal, la última exploración/dato no programado se tomó como situación basal

b Resolución completa de síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso) definida como la presencia de cualquier síntoma en situación basal seguida de ausencia de síntomas en el presente.

c Linfadenopatía medida mediante la suma de productos de los diámetros mayores (SPD), evaluada mediante exploración física.

#### Hx-CD20-402

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

#### 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

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



LLC refractaria estuvieron disponibles. El valor de la media geométrica de  $C_{m\acute{a}x}$  fue 63  $\mu\text{g/ml}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 1.482  $\mu\text{g/ml}$  y el valor de la media geométrica del  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  fue de 674.463  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ; después de la duodécima perfusión, (cuatro perfusiones mensuales de 2.000 mg), el valor de la media geométrica de  $C_{m\acute{a}x}$  fue 881  $\mu\text{g/ml}$  y el valor de la media geométrica del  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  fue 265.707  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

#### Distribución

Ofatumumab tiene un volumen de distribución pequeño, con valores medios de  $V_{ss}$  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  $t_{1/2}$  fueron significativamente mayores tras las perfusiones posteriores que tras la perfusión inicial; durante las perfusiones semanales repetidas, los valores del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de ofatumumab aumentaron más que la acumulación esperada basándose en los datos de la primera perfusión.

En los estudios en pacientes con LLC, los valores medios para Cl y  $t_{1/2}$  fueron 64 ml/h (intervalo 4,3-1.122 ml/h) y 1,3 días (intervalo 0,2-6,0 días) después de la primera perfusión, 8,5 ml/h (intervalo 1,3-41,5 ml/h) y 11,5 días (intervalo 2,3-30,6 días) después de la cuarta perfusión, 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.

#### Niños y adolescentes

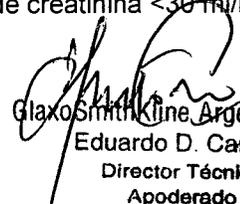
No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

#### Género

En el análisis de un estudio cruzado, el género tuvo un efecto moderado (14-25%) en la farmacocinética de ofatumumab, con valores de  $C_{m\acute{a}x}$  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

No se encontró que el clearance de creatinina basal calculada fuera un factor clínicamente significativo en la farmacocinética de ofatumumab en un estudio cruzado de una población con valores de clearance de creatinina calculada en un rango de 33 a 287 ml/min. No se recomienda un ajuste de la dosis para insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina  $>30$  ml/min). No existen datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $<30$  ml/min).

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



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

**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 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup>	Equivalente a 1.000 mg de paracetamol	Equivalente a 10 mg de cetirizina
<p><sup>a)</sup> Si la segunda perfusión se ha completado sin una reacción adversa grave, la dosis puede reducirse bajo el criterio del médico.</p> <p><sup>b)</sup> Si la novena perfusión se ha completado sin una reacción adversa grave, la dosis puede reducirse bajo el criterio del médico.</p>			

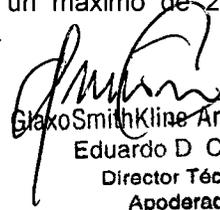
### **Posología**

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

#### *Primera y segunda perfusión*

La velocidad inicial de la primera y la segunda perfusión de **ARZERRA®** debe ser 12 ml/hora. Durante la perfusión, la velocidad se debe duplicar cada 30 minutos hasta un máximo de 200 ml/hora (Ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

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



#### Perfusiones posteriores

Si la segunda perfusión se ha completado sin reacciones adversas graves del medicamento relacionadas con la perfusión (ADR, por sus siglas en inglés), las perfusiones restantes pueden comenzar a una velocidad de 25 ml/hora y 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 ADR pueden conducir a utilizar velocidades de perfusión más lentas.

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

#### Población pediátrica

La seguridad y efectividad de ARZERRA no han sido establecidas en esta población.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

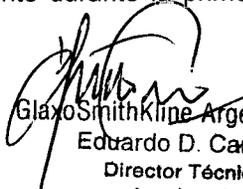
### **CONTRAINDICACIONES**

No se han descrito hasta el momento.

### **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 (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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



Las reacciones debidas a la perfusión pueden incluir reacciones anafilactoides, eventos 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**<sup>®</sup> debe ser interrumpida inmediatamente e iniciar el tratamiento sintomático (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para los cambios en las velocidades de la infusión después de reacciones a la infusión).

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

#### Síndrome de lisis tumoral

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

#### 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> y remitir el paciente a un neurólogo.

#### Inmunizaciones

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

#### Hepatitis B

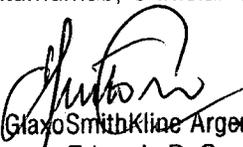
En pacientes que están utilizando ofatumumab puede aparecer infección por hepatitis B (VHB) y reactivación, incluyendo casos fatales. La reactivación de la hepatitis B, incluyendo hepatitis fulminante y muerte ocurre con otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20. Los pacientes con elevado riesgo de infección por VHB deben ser examinados antes de iniciar el tratamiento con **ARZERRA**<sup>®</sup>. Los portadores de hepatitis B deben ser estrechamente monitoreados 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**<sup>®</sup>. Se debe interrumpir el tratamiento con **ARZERRA**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.

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



### Monitoreo 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.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con ofatumumab.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

La administración intravenosa y subcutánea en monos trajo como consecuencia una reducción esperada en el recuento de células B linfoides y periféricas, sin hallazgos toxicológicos asociados. Como se preveía, se observó una reducción en la respuesta inmune humoral de tipo IgG a keyhole limpet haemocyanin (KLH, hemocianina de Megathura crenulata (lapa californiana)), pero no hubo efectos en las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado. En unos pocos animales, se produjo un aumento de la destrucción de glóbulos rojos presumiblemente como resultado de los anticuerpos antifármaco que recubren los glóbulos rojos de los monos. Se observó el correspondiente aumento en los recuentos de reticulocitos en estos monos, que fue indicativo de una respuesta regenerativa en médula ósea.

La administración intravenosa de 100 mg/kg de ofatumumab una vez a la semana en monas cinomolgus preñadas, entre los días 20 y 50 de gestación, no provocó toxicidad fetal o maternal o teratogenicidad. Dado que ofatumumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad con ofatumumab.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

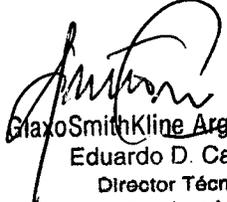
No se ha establecido el uso seguro de ofatumumab en humanos durante la lactancia. No se sabe si ofatumumab se secreta en la leche humana, sin embargo la IgG es secretada en la leche humana. Los datos publicados sugieren que el consumo de leche materna en recién nacidos y bebés no da lugar a una absorción importante de estos anticuerpos maternos en circulación.

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

#### Fertilidad

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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



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**).

### Efectos en la Capacidad para Conducir y Operar Maquinarias

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

### REACCIONES ADVERSAS

#### Datos de Estudios Clínicos

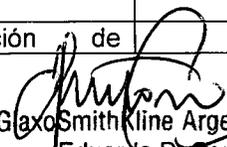
La seguridad de ofatumumab en pacientes con LLC en recaída o refractaria ha sido evaluada en dos estudios abiertos. En el estudio pivotal (Hx-CD20-406), se reclutaron 223 pacientes para recibir una dosis inicial de 300 mg seguida, 1 semana después, de 2.000 mg una vez por semana durante 7 perfusiones, seguidas 5 semanas después de 2.000 mg una vez cada 4 semanas durante 4 perfusiones, para un total de 12 perfusiones. El segundo estudio (Hx-CD20-402) fue un estudio de búsqueda de dosis y los pacientes en tres cohortes (3 pacientes, 3 pacientes, 27 pacientes) recibieron una dosis de inicio de 100 mg, 300 mg ó 500 mg, seguida una semana después de 3 perfusiones semanales consecutivas de 500 mg, 1000 mg ó 2.000 mg de ofatumumab, respectivamente. Las reacciones adversas reportadas provienen de 250 pacientes que recibieron una dosis de 2.000 mg (una combinación de los datos finales del estudio de búsqueda de intervalo de dosis y el análisis final del estudio Hx-CD20-406).

Ocurrieron reacciones a la perfusión con la incidencia más alta de 45% (115/253) el día de la primera perfusión (300 mg ó 500 mg), las cuales disminuyeron a 31% (68/216) con la segunda perfusión (2.000 mg) y disminuyeron aún más, a 6% (7/113) de los pacientes en la duodécima perfusión durante perfusiones subsiguientes (2.000 mg).

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de órgano y sistema corporal MedDRA y frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

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

CSO MedDRA	Muy Común	Común	Poco Comunes
Trastornos del Sistema Inmune		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			Síndrome de Lisis Tumoral
Trastornos Cardiacos		Taquicardia	
Trastornos Vasculares		Hipertensión, hipotensión	
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		Dolor faringolaríngeo, disnea, tos, broncoespasmo, malestar torácico, congestión nasal, hipoxia	
Trastornos		Náusea, obstrucción de	

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



Gastrointestinales		intestino delgado, diarrea	
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Erupción	Prurito, urticaria, enrojecimiento	
Trastornos Músculo-Esqueléticos y de Tejido Conectivo		Lumbalgia	
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración		Fatiga, escalofríos, rigor, hiperhidrosis, síndrome de liberación de citoquinas, pirexia	

#### Datos Posteriores a la Comercialización

No hay datos disponibles

#### SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

#### PRESENTACIONES

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

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

#### CONSERVACIÓN

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

#### Perfusión diluida

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

- Antes de diluir ARZERRA®

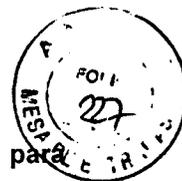
Antes de la dilución se **debe revisar el concentrado de ARZERRA®** para detectar cualquier partícula o decoloración. Ofatumumab debe ser una solución incolora a amarillo pálido. **No utilizar** el concentrado de **ARZERRA®** si presenta decoloración.

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

El concentrado puede contener una pequeña cantidad de partículas visibles. Los filtros proporcionados como parte del equipo de extensión eliminarán estas partículas.

- Cómo se debe diluir la solución para perfusión

1630



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.

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

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

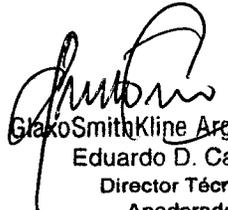
Perfusiones 1 y 2: Esquema

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

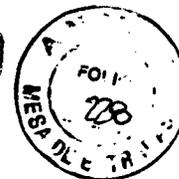
Si la segunda perfusión se ha completado **sin ninguna reacción adversa grave**, las perfusiones restantes (3-12) deben ser administradas durante más de 4 horas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Perfusiones 3 a 12: Esquema

Tiempo (minutos)	ml/hora
------------------	---------

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

11630



0 - 30	25
31 - 60	50
61 - 90	100
91 - 120	200
121 +	400

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

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

Incompatibilidades

El concentrado para solución para perfusión debe ser solamente mezclado con para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) (Ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**). **No se recomienda** que **ARZERRA** sea mezclado con otros medicamentos en la bolsa para perfusión.®

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

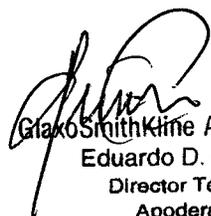
Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

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

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

GDS05/IPI04. GDS06/IPI05.

Fecha de última actualización: /./... Disp. N° ...

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