

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión
Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 20 mg de ofatumumab.

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 100 mg de ofatumumab en 5 ml.

Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 1.000 mg de ofatumumab en 50 ml.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano producido en una línea celular recombinante murina (NS0).

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 34,8 mg de sodio por dosis de 300 mg, 116 mg de sodio por dosis de 1.000 mg y 232 mg de sodio por dosis de 2.000 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Líquido de transparente a opalescente, de incoloro a color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente

Arzerra en combinación con clorambucilo o bendamustina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina.

Para mayor información, ver sección 5.1.

LLC en recaída

Arzerra está indicado en combinación con fludarabina y ciclofosfamida para el tratamiento de la LLC en recaída en pacientes adultos.

Para mayor información, ver sección 5.1.

LLC refractaria

Arzerra está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

Para mayor información, ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Arzerra se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamientos para el cáncer y en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación completa de forma inmediata.

Monitorización

Durante la administración de ofatumumab, especialmente durante la primera perfusión, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes ante la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas.

Premedicación

Los pacientes deberían recibir la siguiente premedicación 30 minutos a 2 horas antes de cada perfusión de Arzerra, de acuerdo a los siguientes esquemas de dosificación:

Programa de la premedicación para Arzerra

	LLC no tratada previamente o LLC en recaída		LLC refractaria			
Número de perfusión	1 y 2	3 a n*	1 y 2	3 a 8	9	10 a 12
Corticoide intravenoso (prednisolona o equivalente)	50 mg	0 a 50 mg**	100 mg	0 a 100 mg**	100 mg	50 a 100 mg***
Paracetamol oral (acetaminofeno)	1.000 mg					
Antihistamínico oral o intravenoso	50 mg de difenhidramina o 10 mg de cetirizina (o equivalente)					
*Hasta 13 perfusiones en LLC no tratada previamente; hasta 7 perfusiones en LLC en recaída						
**En las siguientes perfusiones, podrían reducirse u omitirse los corticosteroides según criterio médico, si en las perfusiones previas no apareciesen reacciones adversas al medicamento (RAM) graves relacionadas con la perfusión.						
***En las siguientes perfusiones, podrían reducirse los corticosteroides según criterio médico, si en las perfusiones previas no apareciesen RAM graves relacionadas con la perfusión.						

Posología

LLC no tratada previamente

Para la LLC no tratada previamente, la posología recomendada y programada es:

- Ciclo 1: 300 mg en el día 1, seguido de 1.000 mg una semana después en el día 8
- Ciclos posteriores (hasta obtener la mejor respuesta o un máximo de 12 ciclos): 1.000 mg en el día 1 (cada 28 días).

Cada ciclo dura 28 días y se cuentan desde el día 1 del ciclo.

La mejor respuesta, fue aquella respuesta clínica que no mejoró tras recibir 3 ciclos adicionales de tratamiento.

LLC en recaída

Para la LLC en recaída, la posología recomendada y programada es:

- Ciclo 1: 300 mg en el día 1, seguido de 1.000 mg una semana después en el día 8
- Ciclos posteriores (hasta un máximo de 6 ciclos en total): 1.000 mg en el día 1 cada 28 días.

Cada ciclo dura 28 días y se cuentan desde el día 1 del ciclo.

LLC no tratada previamente y LLC en recaída

Primera perfusión

La velocidad inicial de la primera perfusión de Arzerra debe ser de 12 ml/hora. Durante la perfusión, la velocidad se debe incrementar cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/hora (ver sección 6.6). Si durante la perfusión se observara una RAM relacionada con la perfusión, ver a continuación “Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras RAM relacionada con la perfusión”.

Perfusiones posteriores

Si la(s) perfusión(es) anterior(es) se ha(n) completado sin RAM graves relacionadas con la perfusión, las perfusiones posteriores se pueden iniciar a una velocidad de 25 ml/hora que se debe incrementar cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/hora (ver sección 6.6). Si durante la perfusión se observa una RAM relacionada con la perfusión, ver a continuación “Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras RAM relacionadas con la perfusión”.

Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras RAM relacionada con la perfusión

En el caso de una RAM de leve a moderada, la perfusión se debe interrumpir, y una vez el estado del paciente sea estable, reiniciar a la mitad de la velocidad de perfusión en el momento de la interrupción. Si la velocidad de perfusión no se aumentó desde la velocidad inicial de 12 ml/hora, antes de la interrupción debido a una RAM, se debe reiniciar la perfusión a una velocidad de 12 ml/hora, velocidad de perfusión estándar. La velocidad de perfusión se puede continuar aumentando de acuerdo con los procedimientos estándar, al criterio médico y a la tolerancia del paciente (no exceder más del doble de velocidad cada 30 minutos).

En el caso de una RAM grave, la perfusión se debe interrumpir, y cuando el estado del paciente sea estable, reiniciar a una velocidad de perfusión de 12 ml/hora. La velocidad de perfusión se puede continuar aumentando de acuerdo con los procedimientos estándar, el criterio del médico y la tolerancia del paciente (no exceder el aumento de velocidad cada 30 minutos).

Arzerra se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que desarrollen una reacción anafiláctica al medicamento.

LLC refractaria:

La dosis recomendada y programada es 12 dosis administradas de la siguiente manera:

- 300 mg en el día 1 seguido 1 semana después por
- 2.000 mg semanalmente durante 7 dosis (perfusiones 2 a 8) seguido de 4-5 semanas después por
- 2.000 mg cada 28 días durante 4 dosis (perfusiones 9 a 12)

Primera y segunda perfusión

La velocidad inicial de la primera y la segunda perfusión de Arzerra debe ser de 12 ml/hora. Durante la perfusión, la velocidad se debe incrementar cada 30 minutos hasta un máximo de 200 ml/hora (ver sección 6.6). Si durante la perfusión se observa una RAM relacionada con la perfusión, ver a continuación “Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras RAM relacionada con la perfusión”.

Perfusiones posteriores

Si la(s) perfusión(es) anteriores se ha(n) completado sin RAM graves relacionadas con la perfusión, las perfusiones posteriores se pueden iniciar a una velocidad de 25 ml/hora y esta se debe incrementar cada 30 minutos hasta un máximo de 400 ml/hora (ver sección 6.6). Si durante la perfusión se observara una RAM relacionada con la perfusión, ver a continuación “Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras RAM relacionada con la perfusión”.

Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento tras RAM relacionada con la perfusión

En el caso de una RAM de leve a moderada, la perfusión se debe interrumpir, una vez el estado del paciente sea estable, reiniciar a la mitad de la velocidad de perfusión en el momento de la interrupción. Si la velocidad de perfusión no se aumentó desde la velocidad inicial de 12 ml/hora, antes de la interrupción debido a una RAM, se debe reiniciar la perfusión a una velocidad de 12 ml/hora, velocidad de perfusión estándar. La velocidad de perfusión se puede continuar aumentando de acuerdo con los procedimientos estándar, al criterio médico y a la tolerancia del paciente (no exceder más del doble de velocidad cada 30 minutos).

En el caso de una RAM grave, la perfusión se debe interrumpir, una vez el estado del paciente sea estable, reiniciar a una velocidad de perfusión de 12 ml/hora. La velocidad de perfusión se puede continuar aumentando de acuerdo con los procedimientos estándar, al criterio del médico y a la tolerancia del paciente (no exceder el aumento de velocidad cada 30 minutos).

Arzerra se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que desarrollen una reacción anafiláctica al medicamento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arzerra en niños menores de 18 años. Por tanto Arzerra no está recomendado para el uso en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias sustanciales relacionadas con la edad en la seguridad y la eficacia (ver sección 5.1). En base a los datos de seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requieren ajustes de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

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 (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min) (ver sección 5.2).

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 sección 5.2).

Forma de administración

Arzerra se administra en perfusión intravenosa y se debe diluir antes de la administración. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a ofatumumab o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Reacciones relacionadas con la perfusión

La administración intravenosa de ofatumumab se ha asociado con reacciones relacionadas con la perfusión. Estas reacciones pueden provocar la interrupción temporal del tratamiento, o la retirada del mismo. La premedicación atenúa las reacciones relacionadas con la perfusión, pero éstas pueden seguir apareciendo, predominantemente durante la primera perfusión. Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir, pero no estar limitadas a, acontecimientos anafilactoides, broncoespasmo, acontecimientos cardíacos (por ejemplo, isquemia miocárdica / infarto, bradicardia), escalofríos, tos, síndrome de liberación de citoquinas, diarrea, disnea, fatiga, rubefacción, hipertensión, hipotensión, náuseas, dolor, edema pulmonar, prurito, pirexia, erupción y urticaria. En raras ocasiones, estas reacciones pueden provocar la muerte. Incluso con la premedicación, tras el uso de ofatumumab se han notificado reacciones graves, incluyendo síndrome de liberación de citoquinas. En el caso de una reacción grave relacionada con la perfusión, la perfusión de Arzerra se debe interrumpir inmediatamente e iniciar el tratamiento sintomático (ver sección 4.2).

Si apareciera una reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente Arzerra y de forma permanente e iniciar un tratamiento médico apropiado.

Las reacciones relacionadas con la perfusión aparecen predominantemente durante la primera 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 Arzerra.

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes con LLC, puede aparecer síndrome de lisis tumoral (SLT) con el uso de Arzerra. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor carga tumoral, concentraciones elevadas de células circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hipovolemia, insuficiencia renal, niveles elevados de ácido úrico antes del tratamiento y niveles elevados de lactato deshidrogenasa. 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 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con resultado de muerte en pacientes con LLC que recibieron 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 al 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 deplecionan las células B. Debido al riesgo de infección, la administración de vacunas vivas atenuadas se debe evitar 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 Arzerra.

Hepatitis B

En pacientes tratados con medicamentos clasificados como anticuerpos citolíticos de acción directa sobre CD20, entre los que se incluye Arzerra, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos da lugar a hepatitis fulminante. Se han notificado casos en pacientes con resultados positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), y también en aquellos pacientes con resultados positivos de anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc) y con HBsAg negativo. La reactivación del VHB también ha aparecido en pacientes que aparentemente ya no presentaban infección por hepatitis B (por ejemplo, HBsAg negativo, anti-HBc positivo, y anti-HBs positivo).

La reactivación del VHB se define como un incremento brusco en la replicación del VHB, que se manifiesta con un aumento rápido de los niveles de ADN del VHB en suero, o mediante la detección del HBsAg en una persona que previamente presentó resultados HBsAg negativo y anti-HBc positivo. Generalmente, la reactivación de la replicación del VHB va seguida de hepatitis, es decir: aumento de los niveles de transaminasas, y en casos graves, incremento de los niveles de bilirrubina, fallo hepático, y muerte. Antes de iniciar el tratamiento con Arzerra, todos los pacientes deben ser monitorizados para descartar una posible infección por el VHB, mediante la medición de HBsAg y anti-HBc. Los pacientes que presenten evidencias de infección previa por hepatitis B (HBsAg negativo, anti-HBc positivo), deben consultar a médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B en relación a la monitorización e inicio del tratamiento antiviral del VHB. No se debe iniciar el tratamiento con Arzerra en pacientes con evidencias recientes de infección por hepatitis B (HbsAg positivo), hasta que la infección se haya tratado adecuadamente.

Los pacientes que presenten evidencias de infección previa por el VHB, deben ser monitorizados ante cualquier signo clínico o de laboratorio relacionado con la hepatitis o la reactivación del VHB, durante el tratamiento con Arzerra y durante los 6-12 meses siguientes a la última perfusión de Arzerra. Se han notificados casos de reactivación del VHB hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento. La interrupción del tratamiento antiviral del VHB se debe consultar con un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis B.

Los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB durante el tratamiento con Arzerra, deben de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Arzerra y cualquier otra quimioterapia concomitante, e instaurar un tratamiento adecuado. Existen pocos datos de seguridad sobre la reanudación del tratamiento con Arzerra en pacientes que desarrollan una reactivación del VHB. La decisión de reanudar el tratamiento con Arzerra en pacientes que presenten una reactivación del VHB se debe consultar con un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis B.

Cardiovascular

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Se debe interrumpir el tratamiento con Arzerra en los pacientes que experimentan arritmias cardíacas graves o potencialmente mortales.

En un análisis agrupado de tres estudios abiertos en pacientes con LLC (N = 85), se evaluó el efecto de múltiples dosis de Arzerra sobre el intervalo QTc. En el análisis agrupado, se observaron incrementos por encima de 5 milisegundos en la mediana/media de los intervalos QT/QTc. No se detectaron grandes cambios en la media del intervalo QTc (esto es, > 20 milisegundos). Ningún paciente presentó un incremento en el intervalo QTc > 500 milisegundos. No se detectaron incrementos en el intervalo QTc dependientes de la concentración. Antes y durante la administración de ofatumumab, se recomienda medir los niveles de electrolitos, como el potasio y el magnesio, a los pacientes. Las anomalías en los niveles de electrolitos deben ser corregidas. Se desconoce el efecto de ofatumumab en pacientes con prolongación del intervalo QT (por ejemplo, prolongación adquirida o congénita).

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

Durante el tratamiento con Arzerra se han notificado citopenias, incluyendo neutropenia prolongada y neutropenia tardía. Durante el tratamiento con ofatumumab, se deben realizar recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuento de neutrófilos y de plaquetas a intervalos regulares, y con mayor frecuencia en pacientes que desarrollan citopenias.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 34,8 mg de sodio por dosis de 300 mg, 116 mg por dosis de 1.000 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque existen datos limitados de interacción de ofatumumab con otros fármacos, no se conocen interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre ofatumumab y fludarabina, ciclofosfamida, bendamustina, clorambucilo, o su metabolito activo, la mostaza del ácido fenilacético.

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 sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Dado que ofatumumab puede causar depleción de las células B fetales, durante el tratamiento con Arzerra y durante al menos 12 meses después de la última dosis de Arzerra se ha de utilizar un anticonceptivo eficaz (métodos que con una tasa de embarazo inferior al 1%). Después de este período, si se considerara la posibilidad de un embarazo en el contexto de la enfermedad subyacente, esto debería ser consultado y evaluado por el médico que esté tratando al paciente.

Embarazo

Ofatumumab puede causar depleción de las células B fetales en base a los hallazgos en los estudios animales y en su mecanismo de acción (ver sección 5.1).

No hay estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas que informen del riesgo asociado. Tampoco se ha observado teratogenicidad ni toxicidad materna en estudios de reproducción animal cuando se administró ofatumumab en monas preñadas (ver sección 5.3). Ofatumumab no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

Se debe evitar la administración de vacunas vivas en recién nacidos y lactantes expuestos a ofatumumab en el útero hasta que se produzca una recuperación de las células B (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Se desconoce si Arzerra se excreta en la leche materna, no obstante la IgG humana se secreta en la leche materna. 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. Los datos publicados sugieren que el consumo de leche materna en recién nacidos y lactantes no da lugar a una absorción importante de estos anticuerpos maternos en circulación. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes. La lactancia debe suspenderse durante el tratamiento con Arzerra 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.

4.7 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.

En base a la farmacología de ofatumumab, no se esperan efectos perjudiciales en estas actividades. Al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, capacidades motoras o cognitivas, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ofatumumab (ver sección 4.8)

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de ofatumumab está basado en los datos procedentes de 1.168 pacientes con LLC incluidos en los ensayos clínicos (ver sección 5.1). Aquí se incluyen los 643 pacientes tratados con ofatumumab en monoterapia (en pacientes con LLC en recaída o refractarios) y 525 pacientes tratados con ofatumumab en combinación con quimioterapia (clorambucilo o bendamustina o fludarabina y ciclofosfamida).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas de pacientes tratados con ofatumumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia, se incluyen a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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 clasifican por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía), infección del tracto respiratorio superior	Sepsis (incluyendo sepsis neutropénica y shock séptico), infección vírica del herpes, infección del tracto urinario	Infección de hepatitis B y reactivación, leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitosis, coagulopatía, aplasia eritrocitaria, linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*	Reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico)*	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos cardiacos		Taquicardia*	Bradicardia*	
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*, tos*	Broncoespasmo*, malestar torácico*, dolor orofaríngeo*, congestión nasal*	Edema pulmonar*, hipoxia*	
Trastornos gastrointestinales	Náusea*, diarrea*		Obstrucción en el intestino delgado	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	Urticaria*, prurito*, rubefacción*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda*		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*	Síndrome de liberación de citoquinas*, escalofríos (incluyendo sensación de frío)*, hiperhidrosis*		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacciones relacionadas con la perfusión		
* Es probable que estos eventos sean atribuibles a ofatumumab al producirse una reacción relacionada con la perfusión, y éstos normalmente aparecieron después de iniciar la perfusión y en las 24 horas siguientes a la finalización de la perfusión (ver sección 4.4).				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

De los 1.168 pacientes que recibieron ofatumumab en los ensayos clínicos de LLC, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la perfusión, que ocurrieron en 711 pacientes (61 %) en cualquier momento del tratamiento. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión fueron de gravedad Grado 1 o Grado 2. El siete por ciento de los pacientes presentaron reacciones relacionadas con la perfusión $\geq$ Grado 3, durante cualquier momento del tratamiento. El dos por ciento de las reacciones relacionadas con la perfusión condujeron a la suspensión del tratamiento. No hubo reacciones mortales relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Infecciones

De los 1.168 pacientes que recibieron ofatumumab en los ensayos clínicos para LLC, 682 pacientes (58 %) experimentaron una infección. Estas fueron infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. 268 (23 %) de los 1.168 pacientes experimentaron infecciones $\geq$ Grado 3. 65 (6 %) de los 1.168 pacientes experimentaron infecciones mortales.

Neutropenia

De los 1.168 pacientes que recibieron ofatumumab en los ensayos clínicos, 420 pacientes (36 %) experimentaron un evento adverso asociado con un descenso en el recuento de neutrófilos; 129 (11 %) pacientes experimentaron eventos adversos graves asociados con un descenso en el recuento de neutrófilos.

En el estudio pivotal en pacientes con CLL no tratados previamente (OMB110911; 217 pacientes con ofatumumab más clorambucilo, 227 pacientes solo con clorambucilo), se notificó neutropenia prolongada (definida como neutropenia de Grado 3 o 4, que no se resolvió entre los 24 y 42 días tras la última dosis del tratamiento en estudio) en 41 pacientes (9%) (23 pacientes [11%] tratados con ofatumumab y clorambucilo, 18 pacientes [8%] tratados con clorambucilo en monoterapia). Nueve pacientes (4%) tratados con ofatumumab y clorambucilo, y tres pacientes tratados solamente con clorambucilo presentaron neutropenia tardía (definida como neutropenia de Grado 3 o 4 que comienza al menos 42 días después del último tratamiento). En el estudio pivotal (OMB110913, 181 pacientes con ofatumumab más fludarabina y ciclofosfamida, 178 pacientes con fludarabina y ciclofosfamida) con pacientes con LLC en recaída, se notificó neutropenia prolongada en 38 pacientes (11%) (18 pacientes [10%] fueron tratados con ofatumumab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en comparación con los 20 pacientes [11%] del brazo de fludarabina y ciclofosfamida). Trece pacientes (7%) tratados con ofatumumab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida, y 5 pacientes (3%) tratados con fludarabina y ciclofosfamida presentaron neutropenia tardía.

Cardiovascular

En un análisis agrupado de tres estudios abiertos en pacientes con LLC (N = 85), se evaluó el efecto de múltiples dosis de Arzerra sobre el intervalo QTc. En el análisis agrupado, se observaron incrementos por encima de 5 milisegundos en la mediana/media de los intervalos QT/QTc. No se detectaron grandes cambios en la media del intervalo QTc (esto es, > 20 milisegundos). Ningún paciente presentó incrementos en el intervalo QTc > 500 milisegundos. No se detectaron incrementos en el intervalo QTc dependientes de la concentración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anpéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC10

Mecanismo de acción

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) que se une específicamente a un epítipo bien diferenciado que abarca los bucles 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 interioriza tras la unión del anticuerpo.

La unión de ofatumumab al epítipo 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 pacientes con neoplasias hematológicas. En todos los pacientes con CLL, ofatumumab induce rápida y profundamente la depleción de las células B, tanto si se da en monoterapia como en combinación.

Cuando ofatumumab se administró en monoterapia en pacientes con LLC refractaria, la mediana del descenso en el recuento de células B fue de un 22 % después de la primera perfusión y de un 92 % en la octava perfusión semanal. En la mayoría de los pacientes el recuento de células B periféricas se mantuvo bajo durante el resto del tratamiento, y en los pacientes que respondieron al tratamiento permaneció por debajo de los valores de referencia hasta 15 meses después de la última dosis.

Cuando ofatumumab se administró en combinación con clorambucilo en pacientes con LLC no tratados previamente, la mediana de las reducciones del recuento de células B después del primer ciclo de tratamiento y antes del sexto ciclo mensual fue de un 94 % y > 99 %. A los 6 meses después de la última dosis, la mediana de las reducciones del recuento de células B fue > 99 %.

Cuando ofatumumab se administró en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en los pacientes con LLC en recaída, la mediana de las reducciones respecto a la inicial fue del 60% tras la primera perfusión y tras 4 ciclos se alcanzó una depleción completa (100%).

Immunogenicidad

Es posible que aparezca inmunogenicidad con proteínas terapéuticas como ofatumumab. A lo largo del programa clínico en LLC, se analizaron muestras de suero de más de 1.000 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos anti-ofatumumab durante y después de periodos de tratamiento de 8 semanas a 2 años. Se observó formación de anticuerpos anti-ofatumumab en menos de 0,5% de los pacientes con LLC después del tratamiento con ofatumumab.

Eficacia clínica y seguridad

LLC no tratada previamente

El estudio OMB110911 (aleatorizado, abierto, con un brazo en paralelo, multicéntrico) evaluó la eficacia de Arzerra en combinación con clorambucilo frente a clorambucilo en monoterapia en 447 pacientes con LLC no tratados previamente, y considerados no adecuados para recibir un tratamiento basado en fludarabina (por ejemplo, debido a una edad avanzada o a la presencia de comorbilidades), con enfermedad activa e indicados para el tratamiento. Los pacientes recibieron Arzerra mediante perfusiones intravenosas mensuales (ciclo 1: 300 mg en el día 1, y 1.000 mg en el día 8; ciclos posteriores: 1.000 mg en el día 1, cada 28 días) en combinación con clorambucilo (10 mg/m² administrados por vía oral en los días 1-7, cada 28 días) o clorambucilo en monoterapia (10 mg/m² administrados por vía oral en los días 1-7, cada 28 días). Los pacientes recibieron el tratamiento durante un mínimo de 3 meses hasta obtener la mejor respuesta o hasta un máximo de 12 ciclos. La mediana de la edad fue de 69 años (rango: 35 a 92 años), el 27 % de los pacientes eran ≥ 75 años de edad, el 63 % eran hombres y el 89 % eran de raza blanca. La mediana de la escala de valoración acumulativa de enfermedades en geriatría (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) fue 9, y el 31 % de los pacientes presentaban un CIRS-G > 10. La mediana del aclaramiento de creatinina (CrCl), evaluado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, fue de 70 ml/min, y el 48 % de los pacientes presentaron un CrCl de < 70 ml/min. Los pacientes con un estado funcional de 0 a 2 según la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fueron reclutados en el estudio, y el 91 % presentaban un estado funcional ECOG de 0 o 1. Aproximadamente el 60 % de los pacientes recibieron de 3-6 ciclos de Arzerra, y un 32 % recibieron de 7-12 ciclos. La mediana del número de ciclos completos en pacientes fue de 6 (una dosis total de Arzerra de 6.300 mg).

La variable principal fue la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) ciego, y se utilizaron las guías *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia* (IWCLL) (año 2008), actualizada por el grupo de trabajo patrocinado por el *National Cancer Institute* (NCI-WG). La tasa de respuesta global (*Overall Response Rate*, TRG), incluyendo respuestas completas (RC) fueron también evaluadas por un CRI utilizando las guías del IWCLL del año 2008.

Arzerra en combinación con clorambucilo, mostró una mejora estadísticamente significativa (71 %), en la mediana de la SLP en comparación con clorambucilo en monoterapia (HR: 0,57; IC 95 %: 0,45; 0,72) (ver Tabla 1 y Figura 1). Los beneficios en la SLP con la incorporación de Arzerra se observaron en todos los pacientes, incluyendo aquellos con características biológicas de peor pronóstico (como las deleciones 17p o 11q, IGHV no mutado, $\beta 2M > 3.500 \mu\text{g/l}$, y expresión ZAP-70).

Tabla 1. Resumen de la SLP de Arzerra en combinación con clorambucilo en comparación con clorambucilo en monoterapia, en pacientes con LLC no tratados previamente

Evaluación primaria por el CRI y análisis de subgrupos para la SLP, meses	Clorambucilo (N = 226)	Arzerra y clorambucilo (N = 221)
Mediana, todos los pacientes	13,1	22,4
IC 95 %	(10,6; 13,8)	(19,0; 25,2)
Hazard ratio	0,57 (0,45; 0,72)	
Valor de P	p < 0,001	
Edad ≥ 75 años (n = 119)	12,2	23,8
Comorbilidad 0 ó 1 (n = 126)	10,9	23,0
Comorbilidad 2 ó mayor (n = 321)	13,3	21,9
ECOG 0, 1 (n = 411)	13,3	23,0
ECOG 2 (n = 35)	7,9	20,9
CIRS-G ≤ 10 (n = 310)	13,1	21,7
CIRS-G > 10 (n = 137)	12,2	23,2
CrCl < 70 ml/min (n = 214)	10,9	23,1
CrCl ≥ 70 ml/min (n = 227)	14,5	22,1
17p o 11q deletion (n = 90)	7,9	13,6
IGHV mutado (≤ 98 %) (n = 177)	12,2	30,5
IGHV no mutado (> 98 %) (n = 227)	11,7	17,3
$\beta 2M \leq 3.500 \mu\text{g/l}$ (n = 109)	13,8	25,5
$\beta 2M > 3.500 \mu\text{g/l}$ (n = 322)	11,6	19,6
ZAP-70 positivo (n = 161)	9,7	17,7
ZAP-70 intermedio (n = 160)	13,6	25,3
ZAP-70 negativo (n = 100)	13,8	25,6
IGHV mutado & ZAP-70 negativo (n = 60)	10,5	NA
IGHV mutado & ZAP-70 positivo (n = 35)	7,9	27,2
IGHV no mutado & ZAP-70 negativo (n = 27)	16,7	16,2
IGHV no mutado & ZAP-70 positivo (n = 122)	11,2	16,2

Abreviaturas: $\beta 2M$ = beta-2-microglobulina, IC= intervalo de confianza; CIRS-G= *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (escala de valoración acumulativa de enfermedades en geriatría); LLC= leucemia linfocítica crónica, CrCl= aclaramiento de creatinina, ECOG= *Eastern Cooperative Oncology Group* (grupo cooperativo oncológico del este), IGHV= *Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region* (región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina); CRI= comité de revisión independiente; N= número; NA= no alcanzado; SLP= supervivencia libre de progresión, ZAP-70= *Zeta Chain associated protein kinase* (cadena zeta asociada a la proteína quinasa 70).

Los datos disponibles en población heterogénea que no es de raza blanca y en pacientes con un estado funcional ECOG = 2, son limitados.

Medicamento con autorización anulada

Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier por el CRI-evaluación de la SLP en pacientes no tratados previamente

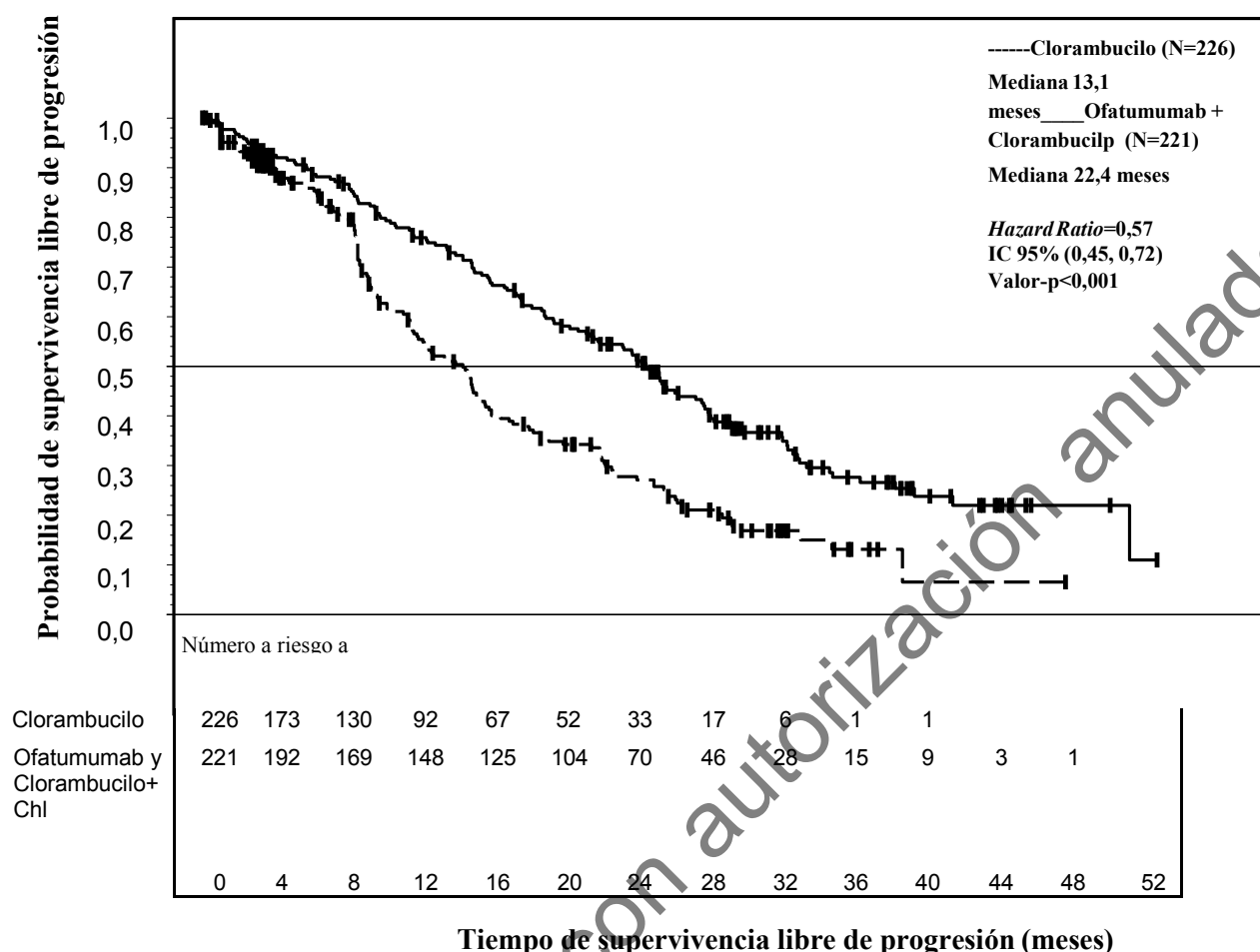


Tabla 2. Resumen de las variables secundarias de Arzerra en combinación con clorambucilo comparada con clorambucilo en monoterapia, en pacientes con LLC no tratados previamente

Evaluación de las variables secundarias por un CRI	Clorambucilo (N = 226)	Arzerra y clorambucilo (N = 221)
TRG (%)	69	82
IC 95 %	(62,1; 74,6)	(76,7; 87,1)
Valor de P	p < 0,001	
RC (%)	1	12
RC con ERM negativa (% of CR)	0	37
Mediana duración de la respuesta, todos los pacientes, meses	13,2	22,1
IC 95 %	(10,8; 16,4)	(19,1; 24,6)
Valor de P	p < 0,001	
Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; LLC= leucemia linfocítica crónica, RC= Respuesta Completa; CRI= comité de revisión independiente, ERM= enfermedad residual mínima, N= número; TRG= tasa de respuesta global.		

El estudio OMB115991 evaluó la eficacia de Arzerra en combinación con bendamustina en 44 pacientes con LLC no tratados previamente, y considerados no adecuados para recibir tratamiento basado en fludarabina. Los pacientes recibieron Arzerra mediante perfusiones intravenosas mensuales (ciclo 1: 300 mg en el día 1, y 1.000 mg en el día 8. Ciclos posteriores: 1.000 mg en el día 1, cada 28 días) en combinación con bendamustina administrada por vía intravenosa (90 mg/m² en los días 1 y 2, cada 28 días). Los pacientes recibieron el tratamiento durante un máximo de 6 ciclos. La mediana del número de ciclos completados en pacientes fue de 6 (una dosis total de Arzerra de 6.300 mg).

La variable principal fue la TRG evaluada por el investigador de acuerdo con las guías IWCLL del año 2008.

Los resultados de este estudio mostraron que Arzerra en combinación con bendamustina es un tratamiento efectivo, proporcionando una TRG del 95 % (IC 95 %: 85, 99) y una RC del 43 %. Más de la mitad de los pacientes (56 %) con RC eran ERM negativos tras completar el tratamiento en estudio.

No hay datos disponibles que comparen Arzerra en combinación con bendamustina o con clorambucilo, frente a un régimen de tratamiento basado en rituximab, tal como rituximab con clorambucilo. Por consiguiente, el beneficio de la nueva combinación frente a un régimen basado en rituximab se desconoce.

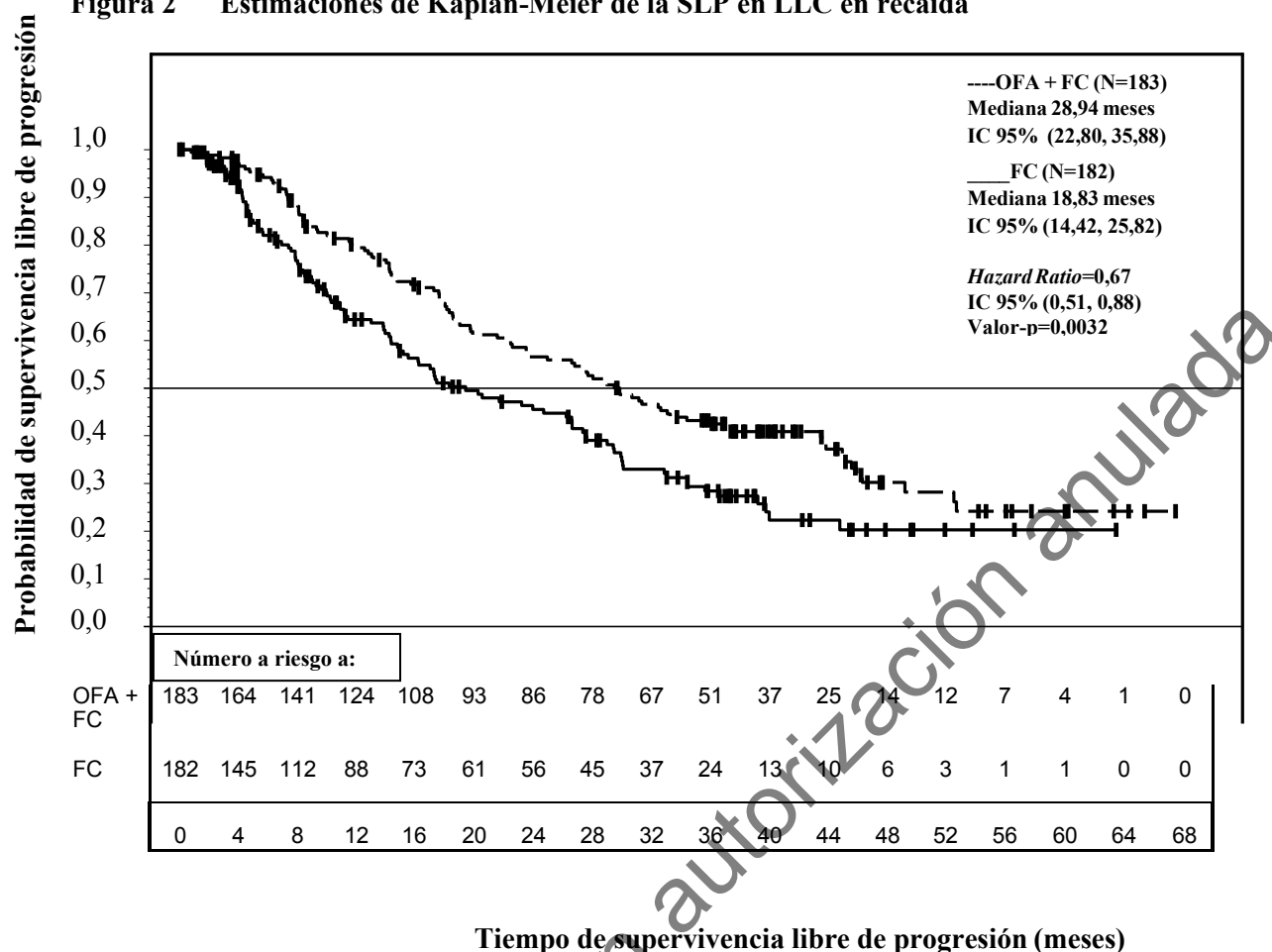
LLC en recaída

El estudio OMB110913 (ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de brazos paralelos) evaluó la eficacia de ofatumumab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en comparación con fludarabina y ciclofosfamida en 365 pacientes con LLC en recaída (definido como un paciente que ha recibido al menos un tratamiento previo para la LLC con remisión/respuesta completa o parcial, pero que después de un período de seis o más meses, demostró evidencia de progresión de la enfermedad). Las características iniciales de la enfermedad y los marcadores de pronóstico estuvieron compensados entre los brazos de tratamiento y fueron representativos de la población de LLC en recaída. La edad media de los pacientes fue de 61 años (rango: de 32 a 90 años, el 7% tenían 75 o más años de edad), el 60% fueron hombres y el 16%, 55% y 28% de los pacientes estaban en estadio Binet A, B y C, respectivamente. La mayoría de los pacientes (81%) recibieron 1-2 líneas de tratamientos previos (de los cuales, de forma aproximada, el 50% recibió 1 tratamiento previo) y el 21% de los pacientes recibieron rituximab. La mediana de la CIRS fue 7 (rango: de 4 a 17), el 36% de los pacientes tenían CrCL <70 ml/min, el 93% de los pacientes tenían ECOG 0 o 1. Existen datos limitados disponibles de población heterogénea no blanca y de pacientes con un estado funcional ECOG de 2.

Los pacientes recibieron ofatumumab en perfusiones intravenosas (ciclo 1: 300 mg el día 1 y 1000 mg en el día 8; ciclos posteriores: 1.000 mg en el día 1 cada 28 días). De forma aproximada el 90% de los pacientes recibieron 3-6 ciclos de ofatumumab y el 66% completó 6 ciclos.

La variable principal de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), ciego siguiendo las guías actualizadas del *National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) (2008), se prolongó en el brazo de ofatumumab con fludarabina -ciclofosfamida (OFA + FC), en comparación con el brazo de fludarabina-ciclofosfamida (FC) (28,9 meses frente a 18,8 meses, HR: 0,67; IC del 95%: 0,51, 0,88, p = 0,0032), resultando en una mejora de 10 meses en la mediana de la SLP (ver Figura 2). La SLP evaluada localmente (investigador) fue consistente con la variable principal y dio lugar a una mejora de ~ 11 meses en la mediana de la SLP (OFA + FC 27,2 meses frente a 16,8 meses para FC; HR de 0,66 (IC del 95%: 0,51, 0,85, p = 0,0009).

Figura 2 Estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP en LLC en recaída



La tasa de respuesta global (TRG) también se evaluó mediante un CRI siguiendo las guías del NCI-WG 2008. La TRG fue más alta para OFA + FC en comparación a FC (84% frente 68%, $p = 0,0003$). La mediana del tiempo hasta el próximo tratamiento fue más largo para el brazo OFA + FC en comparación a FC (48,1 meses frente a 40,1 meses; HR: 0,73; IC del 95%: 0,51 a 1,05). La mediana del tiempo hasta la progresión fue más largo para el brazo OFA + FC en comparación con FC (42,1 meses frente a 26,8 meses; HR: 0,63; IC del 95%: 0,45 a 0,87).

Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 34 meses, se notificaron 67 muertes (37%) en el brazo de OFA + FC y 69 muertes (38%) en el brazo de FC. Los resultados de supervivencia global mostraron un HR = 0,78 (56,4 meses frente a 45,8 meses para el brazo OFA + FC en comparación a FC; IC del 95%: 0,56 a 1,09; $p = 0,1410$).

LLC refractaria

Arzerra fue administrado en monoterapia a 223 pacientes con LLC refractaria (estudio Hx-CD20-406). La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (intervalo: de 41 a 87 años), y la mayoría fueron hombres (73 %) y de raza blanca (96 %). Los pacientes habían recibido una media de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57 %). De estos 223 pacientes, 95 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 209 pacientes. Se detectaron aberraciones cromosómicas en 174 pacientes y 36 pacientes presentaron un cariotipo normal; hubo 47 pacientes con delección 17p, 73 pacientes con delección 11q, 23 pacientes con trisomía 12q y 31 pacientes con delección 13q como única aberración.

La tasa de respuesta global (TRG) fue del 49 % en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (ver en la Tabla 3 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 Arzerra en una tasa similar a aquellos que no recibieron tratamiento previo con rituximab.

Tabla 3. Resumen de la respuesta a Arzerra en pacientes con LLC refractaria

Variable (Primaria) ¹	Pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab n = 95
Tasa de respuesta global Respondedores, n (%) IC (%) 95,3 %	47 (49) 39; 60
Tasa de respuesta en pacientes con tratamiento previo con rituximab Respondedores, n (%) IC (%) 95 %	25/56 (45) 31; 59
Tasa de respuesta en pacientes con anomalías cromosómicas Delección de 17p Respondedores, n (%) IC (%) 95 % Delección de 11q Respondedores, n (%) IC (%) 95 %	10/27 (37) 19; 58 15/32 (47) 29; 65
Mediana de supervivencia global Meses IC 95 %	13,9 9,9; 18,6
Supervivencia libre de progresión Meses IC 95 %	4,6 3,9; 6,3
Mediana de duración de la respuesta Meses IC 95 %	5,5 3,7; 7,2
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento de LLC Meses IC 95 %	8,5 7,2; 9,9
¹ La respuesta global fue evaluada por un Comité de Respuesta Independiente utilizando las guías del NCIWG para LLC del año 1996.	

También se demostraron mejoras en los componentes de los criterios de respuesta del NCI-WG. Estos incluyeron mejoras asociadas con síntomas constitucionales, linfadenopatía, organomegalia, o citopenias (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de mejora clínica con una duración mínima de 2 meses en pacientes refractarios con anomalías al inicio

Variable de eficacia o parámetro hematológico ^a	Pacientes con beneficios/pacientes con anomalías en situación basal (%)
	Pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab
Recuento de linfocitos	
Disminución $\geq 50\%$	49/71 (69)
Normalización ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Resolución completa de los síntomas constitucionales ^b	21/47 (45)
Linfadenopatía ^c	
Mejoría $\geq 50\%$	51/88 (58)
Resolución completa	17/88 (19)
Esplenomegalia	
Mejoría $\geq 50\%$	27/47 (57)
Resolución completa	23/47 (49)
Hepatomegalia	
Mejoría $\geq 50\%$	14/24 (58)
Resolución completa	11/24 (46)
Hemoglobina < 11 g/dl en situación basal hasta > 11 g/dl post basal	12/49 (24)
Recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ en situación basal hasta incremento $> 50\%$ o $> 100 \times 10^9/l$ post basal	19/50 (38)
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$ en situación basal hasta $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Excluye las visitas de pacientes desde la fecha de la primera transfusión, tratamiento con eritropoyetina, o tratamiento con factores de crecimiento. Para los pacientes 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 Linfadenopatía 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 ($n = 112$) con linfadenopatía voluminosa (definida como al menos un nódulo linfático > 5 cm) que eran además refractarios a fludarabina. La tasa de respuesta global (TRG) en este grupo fue del 43 % (IC 95,3 %: 33, 53). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (IC 95 %: 4,6; 6,4) y la mediana de supervivencia global fue de 17,4 meses (IC 95 %: 15,0; 24,0). La tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con rituximab fue del 38 % (IC 95 %: 23; 61). 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 63 % (IC 95,3 %: 35, 85).

Se realizó un estudio abierto, de dos brazos de tratamiento, aleatorizado (OMB114242) en pacientes con LLC refractarios a fludarabina que no respondieron al menos a dos tratamientos previos (n = 122) y que presentaban enfermedad voluminosa, en el que se comparó Arzerra en monoterapia (n = 79) frente a un tratamiento elegido por el médico (n = 43). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable principal de la SLP evaluada por un Comité de Revisión Independiente (5,4 vs. 3,6 meses, HR = 0,79, p = 0,27). Los resultados de la SLP en el brazo de Arzerra en monoterapia fueron comparables a los resultados observados en el tratamiento de Arzerra en monoterapia del estudio Hx-CD20-406.

Se realizó un estudio (Hx-CD20-402) 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 Arzerra (cuando se administran 4 perfusiones semanales), obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 50 % en el grupo de dosis más alta (1ª dosis: 500 mg; 2ª, 3ª y 4ª 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) en el análisis completo de la población, y de 23 semanas (IC: 20-31,4) en los respondedores. La duración de la respuesta fue de 16 semanas (IC: 13,0-19,0) y el tiempo hasta el próximo tratamiento para LLC fue de 52,4 semanas (IC: 36,9 – no estimable).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Arzerra en todos los grupos de la población pediátrica en leucemia linfocítica crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En general, la farmacocinética de ofatumumab fue consistente en todas las indicaciones, tanto en monoterapia como en combinación con fludarabina y ciclofosfamida o clorambucilo. Ofatumumab tuvo una farmacocinética no lineal relacionada con la disminución del aclaramiento a lo largo del tiempo.

Absorción

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

Distribución

Ofatumumab tiene un volumen de distribución pequeño, con valores medios de Vss que van desde 1,7 hasta 8,1 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 independiente de la diana como otras moléculas IgG y una ruta mediada por dianas que está relacionada con la unión a células B. Hubo una reducción rápida y sostenida de las células CD20⁺ B 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, la tasa de aclaramiento de ofatumumab fue menor 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_{max} de ofatumumab aumentaron más que la acumulación esperada basándose en los datos de la primera perfusión.

En la Tabla 5 se resumen los principales parámetros farmacocinéticos de ofatumumab en monoterapia o en combinación.

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos de ofatumumab (media geométrica)

Población (de tratamiento)	Posología	Ciclo ⁽¹⁾	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	CL (ml/h)	$t_{1/2}$ (días)
LLC refractaria (ofatumumab)	1ª perfusión (300 mg)	Ciclo 1	61,4			
	2.000 mg: 8 perfusiones semanales seguidas de 4 perfusiones mensuales	12ª dosis	827	166.000	12,1	11,5
Pacientes no tratados previamente (ofatumumab + clorambucilo)	1ª perfusión (300 mg)	Ciclo 1	51,8	2.620		
	1.000 mg perfusiones mensuales	Ciclo 4	285	65.100	15,4	18,5
LLC recaída (ofatumumab + FC)	1ª perfusión (300 mg)	Ciclo 1	61,4	3.560		
	1.000 mg en el día 8 del ciclo 1 seguido de 1.000 mg perfusiones mensuales	Ciclo 4	313	89.100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Ciclo del que se presentan los parámetros farmacocinéticos en esta tabla.

C_{max} : concentración máxima de ofatumumab al final de la perfusión, AUC: concentración de ofatumumab durante el periodo de dosificación, CL: aclaramiento de ofatumumab tras dosis múltiple, $T_{1/2}$: vida media de eliminación

Número redondo hasta tres dígitos significativos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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

Población pediátrica

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

Género

En el análisis de población de un estudio cruzado, el género tuvo un efecto modesto (12 %) en el volumen de distribución central de ofatumumab, con valores de C_{max} y AUC mayores observados en mujeres (el 48 % de los pacientes del análisis fueron hombres y el 52 % 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 aclaramiento de creatinina calculado en un rango de valores de 26 a 287 ml/min, el aclaramiento de creatinina calculado en situación basal no resultó ser un factor significativo en la farmacocinética de ofatumumab. No se recomienda el ajuste de la dosis para la insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), son limitados.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios formales para examinar el efecto de la 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 IgG en la hemocianina de lapa, 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 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. Al final de la organogénesis (día 48 de gestación), la concentración de ofatumumab (AUC_{inf}) correspondió a 0,46 - 3,6 veces la concentración en humanos tras la octava perfusión de la dosis máxima recomendada en humanos de 2.000 mg. 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. Los pesos de los bazo disminuyeron en un 15% en el grupo de dosis más bajas y en un 30% en el grupo de dosis más altas, en comparación con los valores de control. 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Arginina
Acetato sódico (E262)
Cloruro de sodio
Polisorbato 80 (E433)
Edetato disódico (E386)
Ácido clorhídrico (E507) (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial

3 años.

Perfusión de la solución diluida

Se ha demostrado estabilidad en uso química y física durante 48 horas en condiciones ambientales (menos de 25°C).

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio claro Tipo I con tapón de goma de bromobutilo y lámina de cierre de aluminio, conteniendo 5 ml de concentrado para solución para perfusión.

Arzerra está disponible en envases de 3 viales.

Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio claro Tipo I con tapón de goma de bromobutilo libre de látex y lámina de cierre de aluminio, conteniendo 50 ml de concentrado para solución para perfusión.

Arzerra está disponible en envases de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dilución

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

Antes de la dilución se debe comprobar el concentrado de Arzerra para detectar cualquier partícula o decoloración. Ofatumumab debe ser una solución de incolora a color amarillo pálido. No utilizar el concentrado de Arzerra si presenta decoloración.

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

Cómo se debe diluir la solución para perfusión

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

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión

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.

Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión

Dosis de 1.000 mg : Utilizar 1 vial (50 ml en total, 50 ml por vial):

- Extraer y desechar 50 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 del vial 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.

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.

LLC no tratada previamente y LLC en recaída

En la primera perfusión, administrar durante más de 4,5 horas (ver sección 4.2), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Si la primera perfusión se completó sin una reacción adversa grave, las perfusiones restantes de 1.000 mg se deben administrar durante más de 4 horas (ver sección 4.2), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema. Si se observan reacciones adversas relacionadas con la perfusión, se debe interrumpir la perfusión y reanudarla una vez las condiciones del paciente sean estables (para más información, ver sección 4.2).

Esquema de perfusiones

Tiempo tras el inicio de la perfusión (minutos)	Perfusión 1	Perfusiones posteriores*
	Velocidad de perfusión (ml/hora)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400

* Si la perfusión previa se completó sin ninguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión. Si se observara alguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión se debería interrumpir la perfusión y reiniciar cuando el paciente se estabilice (ver sección 4.2).

LLC refractaria

La primera y la segunda perfusión se deben administrar durante más de 6,5 horas (ver sección 4.2), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Si la segunda perfusión se completó sin ninguna reacción adversa grave, las perfusiones restantes (3-12) deben ser administradas durante más de 4 horas (ver sección 4.2), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema. Si se observan reacciones adversas relacionadas con la perfusión, se debe interrumpir la perfusión y reanudarla una vez las condiciones del paciente sean estables (para más información, ver sección 4.2).

Esquema de perfusiones

Tiempo tras el inicio de la perfusión (minutos)	Perfusiones 1 y 2	Perfusiones 3* a 12
	Velocidad de perfusión (ml/hora)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Si la segunda perfusión se completó sin ninguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión. Si se observara alguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión se debería interrumpir la perfusión y reiniciar cuando el paciente se estabilice (ver sección 4.2).		

Si se observa cualquier reacción adversa, la velocidad de perfusión se debe reducir (ver sección 4.2).

Eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión

EU/1/10/625/001

Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión

EU/1/10/625/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de abril de 2010

Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough, Berks SL1 4DX
Reino Unido

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Reino Unido

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Reino Unido

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quarter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de una nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión
ofatumumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml contiene 20 mg de ofatumumab.
Cada vial contiene 100 mg de ofatumumab en 5 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: arginina, acetato sódico (E262), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433), edetato disódico (E386), ácido clorhídrico (E507), agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

100 mg/5 ml

3 viales

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/625/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arzerra 100 mg concentrado estéril
ofatumumab
IV

2. MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión
ofatumumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml contiene 20 mg de ofatumumab.
Cada vial contiene 1.000 mg de ofatumumab en 50 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: arginina, acetato sódico (E262), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433), edetato disódico (E386), ácido clorhídrico (E507), agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

1.000 mg/50 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/625/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arzerra 1.000 mg concentrado estéril
ofatumumab
IV

2. MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.000 mg/50 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Arzerra 100 mg concentrado para solución para perfusión Arzerra 1.000 mg concentrado para solución para perfusión ofatumumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Arzerra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Arzerra
3. Cómo se administra Arzerra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Arzerra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Arzerra y para qué se utiliza

Arzerra contiene ofatumumab, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticuerpos monoclonales.

Arzerra se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). La LLC es un cáncer de la sangre que afecta a un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos. Los linfocitos se multiplican muy rápidamente y viven mucho tiempo, por eso hay demasiados circulando en su sangre. La enfermedad también puede afectar a otros órganos en su cuerpo. El anticuerpo en Arzerra reconoce una sustancia de la superficie de los linfocitos y causa la muerte de los linfocitos.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Arzerra

No debe permitir que le administren Arzerra:

- **si es alérgico** (hipersensible) a ofatumumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle a usted.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Arzerra.

- si ha tenido **problemas de corazón**,
- si tiene **enfermedad pulmonar**,

Consulte con su médico si piensa que puede tener cualquiera de estos problemas. Puede que necesite revisiones adicionales mientras esté en tratamiento con Arzerra.

Su médico puede que compruebe la cantidad de electrolitos, como el magnesio y el potasio en sangre, antes y durante el tratamiento con Arzerra. Su médico puede ponerle un tratamiento si detecta alguna alteración en los electrolitos.

Vacunación y Arzerra

Si se está poniendo alguna vacuna, informe a su médico o a la persona que le esté poniendo la vacuna, de que está en tratamiento con Arzerra. Su respuesta a la vacuna puede debilitarse y puede que no esté protegido totalmente.

Hepatitis B

Antes de iniciar el tratamiento con Arzerra, deben realizarle pruebas para comprobar si tiene hepatitis B (una enfermedad del hígado). Si ha tenido hepatitis B, Arzerra podría hacer que vuelva a activarse de nuevo. Su médico puede tratarle con un medicamento antiviral adecuado para ayudarle a prevenir esto.

Si tiene o ha tenido hepatitis B, **informe a su médico antes de que le administren Arzerra.**

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los medicamentos de este tipo (anticuerpos monoclonales) pueden provocar reacciones relacionadas con la perfusión cuando se inyectan en el organismo. Le administrarán medicamentos como antihistamínicos, esteroides o analgésicos para ayudarle a reducir cualquier reacción. Véase también la sección 4, “*Posibles efectos secundarios*”.

Si cree que ha tenido dicha reacción anteriormente, **informe a su médico antes de que le administren Arzerra.**

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

Se han comunicado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), una enfermedad grave del cerebro que pone en peligro la vida, con el uso de medicamentos como Arzerra. **Informe a su médico inmediatamente** si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, dificultad para caminar o pérdida de visión. Si experimentó estos síntomas antes del tratamiento con Arzerra, **informe a su médico inmediatamente** sobre cualquier cambio en estos síntomas.

Obstrucción intestinal

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta estreñimiento, tiene el abdomen hinchado o dolor abdominal. Estos podrían ser síntomas de un bloqueo en el intestino, especialmente durante las primeras etapas de su tratamiento.

Niños y adolescentes

Se desconoce si Arzerra actúa en niños y adolescentes. Por lo tanto, Arzerra no está recomendado para su uso en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Arzerra

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y otros medicamentos adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Generalmente no se recomienda utilizar Arzerra durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico valorará el beneficio de administrarle Arzerra durante el embarazo frente al riesgo para su bebé.
- Use un método anticonceptivo fiable para evitar quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con Arzerra, y durante al menos 12 meses después de su última dosis de Arzerra. Si está pensando en quedarse embarazada pasado este periodo, pida consejo a su médico.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Arzerra, informe a su médico.

Se desconoce si los componentes de Arzerra pasan a la leche materna. La lactancia materna no está recomendada durante el tratamiento con Arzerra ni durante los 12 meses después desde la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Arzerra afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Arzerra contiene sodio

Arzerra contiene 34,8 mg de sodio en cada dosis de 300 mg, 116 mg de sodio en cada dosis de 1.000 mg y 232 mg de sodio en cada dosis de 2.000 mg. Es necesario tener esto en cuenta si está siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo se administra Arzerra

Si tiene cualquier duda sobre la administración de Arzerra, consulte con el médico o enfermero que le está administrando la perfusión.

La dosis normal

La dosis normal de Arzerra para la primera perfusión es de 300 mg. Esta dosis se incrementará, normalmente a 1.000 mg ó 2.000 mg, para las perfusiones restantes.

Cómo se debe administrar

Arzerra se administra en una vena (intravenosamente) como una perfusión (un goteo) durante varias horas.

Si no ha recibido tratamiento previo para la LLC, recibirá un máximo de 13 perfusiones. Se le administrará una perfusión inicial seguida de una segunda perfusión 7 días después. Las perfusiones restantes le serán administradas una vez al mes durante un máximo de 11 meses.

Si ha recibido tratamiento previo para la LLC pero la enfermedad vuelve, recibirá un máximo de 7 perfusiones. Se le administrará una perfusión inicial seguida, de una segunda perfusión 7 días después. Las perfusiones restantes le serán administradas una vez al mes durante un máximo de 6 meses.

Si ha recibido tratamiento previo para la LLC, recibirá por lo general un ciclo de 12 perfusiones. Se le administrará una perfusión una vez a la semana durante ocho semanas, seguido de un periodo de interrupción de cuatro a cinco semanas. Las perfusiones restantes se administrarán una vez al mes durante cuatro meses.

Medicamentos administrados antes de cada perfusión

Antes de cada perfusión de Arzerra, se le administrarán medicamentos como **premedicación** que ayudan a reducir cualquier reacción relacionada con la perfusión. Entre estos se pueden incluir antihistamínicos, esteroides y analgésicos. Se le vigilará estrechamente y si presenta cualquier reacción, estas serán tratadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los medicamentos de este tipo (anticuerpos monoclonales) pueden causar reacciones relacionadas con la perfusión, que en ocasiones son graves, y pueden causar la muerte. Las reacciones aparecen con mayor probabilidad durante el primer tratamiento.

Efectos adversos muy frecuentes de una reacción relacionada con la perfusión (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- fiebre
- erupción cutánea
- falta de aliento, tos
- diarrea
- falta de energía

Efectos adversos frecuentes de una reacción relacionada con la perfusión (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones alérgicas, algunas veces graves como sarpullido y erupción con picor (habones), hinchazón de la cara o la boca (angioedema) que produce dificultad al respirar y colapso
- dificultad para respirar, respiración difícil, opresión en el pecho, tos
- presión sanguínea baja (puede causar ligeros mareos al ponerse en pie)
- rubefacción
- sudoración excesiva
- temblores o tiritona
- latidos rápidos del corazón
- dolor de cabeza
- dolor de espalda
- presión sanguínea alta
- dolor de garganta o irritación
- nariz taponada

Síntomas poco frecuentes de una reacción relacionada con la perfusión (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico, con síntomas como falta de aliento o dificultad al respirar, sibilancias o tos, aturdimiento, mareo, cambios en los niveles de conciencia, hipotensión, con o sin picor generalizado moderado, enrojecimiento, hinchazón de la cara y/o garganta, coloración azulada de los labios, lengua o piel
- líquido en los pulmones (*edema pulmonar*) que causa dificultad para respirar
- ritmo cardíaco lento
- Coloración azulada de labios y extremidades (síntomas probables de una hipoxia)

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta cualquiera de estos síntomas.

Otras reacciones adversas

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a las infecciones
- fiebre, tos, dificultad al respirar, sibilancias, síntomas de una posible infección en los pulmones o en las vías respiratorias (tracto respiratorio), incluido neumonía
- dolor de garganta, sensación de presión o dolor en las mejillas y en la frente, infección de oído, nariz o garganta

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia)
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- fiebre o, alternativamente, temperatura corporal muy baja, dolor en el pecho, respiración entrecortada o acelerada, temblores, escalofríos, confusión, mareos, micción disminuida y pulso rápido (síntomas probables de infección de sangre)
- dificultad y dolor al orinar, sensación exagerada de necesidad de orinar, infecciones del tracto urinario
- herpeszoster, herpes labial (síntomas probables de una infección vírica por herpes que podría ser grave)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- niveles bajos de plaquetas en la sangre (células de la sangre que ayudan a la coagulación)

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- obstrucción en el intestino, que se puede sentir como un dolor de estómago
 - Si usted tiene dolor de estómago persistente, **consulte a su médico tan pronto como le sea posible.**
- Piel y ojos amarillos, náuseas, pérdida de apetito, oscurecimiento de la orina (síntomas probables de una infección o reactivación del virus de la hepatitis B)
- Pérdidas de memoria, problemas con el pensamiento, y dificultad al caminar o pérdida de visión (síntomas probables de leucoencefalopatía multifocal progresiva)
- aumentos de potasio, fosfato y ácido úrico en la sangre que puede causar problemas renales (síndrome de lisis tumoral)

Los síntomas de esta enfermedad incluyen:

- menos producción de orina de lo normal
- espasmos musculares.

Si nota estos síntomas, **contacte con su médico tan pronto como sea posible.**

Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- problemas de coagulación de la sangre
- incapacidad de la médula ósea para producir suficientes glóbulos blancos o rojos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arzerra

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar la solución diluida para perfusión entre 2°C y 8°C y utilizar durante las 24 horas siguientes. La solución para perfusión no utilizada debe ser desechada a las 24 horas después de su preparación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arzerra

- El principio activo es ofatumumab. Un ml del concentrado contiene 20 mg de ofatumumab.
- Los demás componentes son arginina, acetato sódico (E262), cloruro de sodio, polisorbato 80 (E433), edetato disódico (E386), ácido clorhídrico (E507) (para ajustar el pH), agua para preparaciones inyectables (ver “Arzerra contiene sodio” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Arzerra es un concentrado para solución para perfusión de incoloro a color amarillo pálido.

Arzerra 100 mg está disponible en un envase que contiene 3 viales. Cada vial de vidrio está sellado con un tapón de goma y una lámina de cierre de aluminio, y contiene 5 ml de concentrado (100 mg de ofatumumab).

Arzerra 1.000 mg está disponible en un envase que contiene 1 vial. Cada vial de vidrio está sellado con un tapón de goma y una lámina de cierre de aluminio, y contiene 50 ml de concentrado (1.000 mg de ofatumumab).

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL12 8DT, Reino Unido
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/ Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

1) Antes de diluir Arzerra

Antes de la dilución se debe comprobar el concentrado de Arzerra para detectar cualquier partícula o decoloración. Ofatumumab debe ser una solución de incolora a color amarillo pálido. No utilizar el concentrado de Arzerra si presenta decoloración.

No agite el vial de ofatumumab para esta inspección.

2) 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 de asepsia adecuadas.

Dosis de 300 mg - Utilizar tres viales de 100 mg/5 ml (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 tres viales de 100 mg e inyectarlos en la bolsa de 1.000 ml;
- No agitar; mezclar la solución diluida mediante una inversión suave.

Dosis de 1.000 mg - Utilizar un vial de 1.000 mg/50 ml (50 ml en total, 50 ml por vial):

- Extraer y desechar 50 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 del vial de 1.000 mg e inyectarlos en la bolsa de 1.000 ml;
- No agitar; mezclar la solución diluida mediante una inversión suave.

Dosis de 2.000 mg - Utilizar dos viales de 1.000 mg/50 ml (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 dos viales de 1.000 mg e inyectarlos en la bolsa de 1.000 ml;
- No agitar; mezclar la solución diluida mediante una inversión suave.

3) Cómo se debe administrar la solución diluida

Arzerra no se debe administrar por vía intravenosa o bolo. Se debe administrar utilizando una bomba para perfusión intravenosa.

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.

LLC no tratada previamente y LLC en recaída:

En la primera perfusión, administrar durante más de 4,5 horas (ver sección 4.2 de la Ficha técnica), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Si la primera perfusión se completó sin ninguna reacción adversa grave, las perfusiones restantes de 1.000 mg se deben administrar durante más de 4 horas (ver sección 4.2 de la Ficha técnica), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema. Si se observan reacciones adversas relacionadas con la perfusión, se debe interrumpir la perfusión y reanudarla una vez las condiciones del paciente sean estables (para más información, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica).

Esquema de perfusiones

Tiempo tras el inicio de la perfusión (minutos)	Perfusión 1	Perfusiones posteriores*
	Velocidad de perfusión (ml/hora)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400

* Si la perfusión previa se completó sin ninguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión. Si se observara alguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión se debería interrumpir la perfusión y reiniciar cuando el paciente se estabilice (ver sección 4.2 de la ficha técnica).

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.

LLC refractaria:

La primera y la segunda perfusión se deben administrar durante más de 6,5 horas (ver la sección 4.2 de la Ficha técnica), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema:

Si la segunda perfusión se completó sin ninguna reacción adversa grave, las perfusiones restantes (3-12) deben ser administradas durante más de 4 horas (ver la sección 4.2 de la Ficha técnica), a través de una vía periférica o un catéter permanente, de acuerdo con el siguiente esquema. Si se observan reacciones adversas relacionadas con la perfusión, se debe interrumpir la perfusión y reanudarla una vez las condiciones del paciente sean estables (para más información, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica).

Esquema de perfusiones

Tiempo tras el inicio de la perfusión (minutos)	Perfusiones 1 y 2	Perfusiones 3* a 12
	Velocidad de perfusión (ml/hora)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	12	25
31- 60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400

*Si la segunda perfusión se completó sin ninguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión. Si se observara alguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión se debería interrumpir la perfusión y reiniciar cuando el paciente se estabilice (ver sección 4.2).

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.