

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 20 mg de ofatumumab.

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de ofatumumab em 5 ml.

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano produzido em linhas celulares murinas recombinantes (NS0).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém 34,8 mg de sódio por cada dose de 300 mg, 116 mg de sódio por cada dose de 1.000 mg e 232 mg de sódio por cada dose de 2.000 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a opalescente e incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Leucemia linfocítica crónica (LLC) sem tratamento prévio:

Arzerra em associação com clorambucilo ou bendamustina é indicado para o tratamento de doentes com LLC que não tenham recebido terapêutica prévia e que não sejam elegíveis para terapêutica com base em fludarabina.

Ver secção 5.1 para mais informação.

LLC Refratária:

Arzerra é indicado para o tratamento da LLC em doentes refratários à fludarabina e ao alemtuzumab.

Ver secção 5.1 para mais informação.

4.2 Posologia e modo de administração

Arzerra deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência em terapêutica oncológica e num ambiente com disponibilidade imediata de todos os meios de ressuscitação.

Monitorização

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração de ofatumumab quanto ao início das reações de perfusão, incluindo síndrome de libertação de citocinas, particularmente durante a primeira perfusão.

Pré-medicação

Os doentes devem ser sempre pré-medicados 30 minutos a 2 horas antes da perfusão com Arzerra de acordo com os seguintes esquemas posológicos:

LLC sem tratamento prévio:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1.000 mg (ou equivalente), mais
- anti-histaminico oral ou intravenoso (50 mg de difenidramina ou 10 mg de cetirizina ou equivalente), mais
- corticosteroide intravenoso (50 mg de prednisolona ou equivalente).

Após a primeira e segunda perfusão, se o doente não sofrer graves reações adversas medicamentosas (RAMs), a pré-medicação com o corticosteroide para perfusões seguintes pode ser reduzida ou eliminada, de acordo com a prescrição médica.

LLC Refratária:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1.000 mg (ou equivalente), mais
- anti-histaminico oral ou intravenoso (50 mg de difenidramina ou 10 mg de cetirizina ou equivalente), mais
- corticosteroide intravenoso (100 mg de prednisolona ou equivalente).

Se a segunda semana de perfusão se concluir sem RAM graves, a dose de corticosteroide pode ser reduzida para as perfusões números 3 a 8, de acordo com a prescrição médica.

Previamente à nona perfusão (primeira perfusão mensal), os doentes devem receber a dose completa da premedicação descrita anteriormente. Se a nona perfusão se concluir sem RAMs graves, a dose pode ser reduzida para o equivalente de 50 mg de prednisolona para as perfusões seguintes, de acordo com a prescrição médica.

Posologia

LLC sem tratamento prévio:

A dose recomendada e o esquema posológico correspondem a 300 mg no primeiro dia, seguido, após uma semana, de 1.000 mg no oitavo dia (primeiro ciclo), seguido de 1.000 mg no primeiro dia dos ciclos seguintes, com um mínimo de 3 ciclos, até à melhor resposta ou a um máximo de 12 ciclos (cada 28 dias).

A melhor resposta é uma resposta clínica que não melhora com 3 ciclos adicionais de tratamento.

Primeira perfusão

A velocidade inicial da primeira perfusão de Arzerra deve ser 12 ml/h. Durante a perfusão, a velocidade deve ser aumentada cada 30 minutos até um máximo de 400 ml/h (ver secção 6.6).

Perfusões seguintes:

Se a primeira perfusão tiver sido concluída sem RAMs graves relacionadas com a perfusão, as perfusões seguintes podem começar a uma velocidade de 25 ml/h e devem ser aumentadas a cada 30 min até um máximo de 400 ml/h (ver secção 6.6).

LLC Refratária:

A dose recomendada é 300 mg na primeira perfusão e 2.000 mg em todas as perfusões seguintes. O esquema de perfusões corresponde a 8 perfusões semanais consecutivas, seguidas, após 4-5 semanas, de 4 perfusões mensais consecutivas (i.e. a cada 4 semanas).

Primeira e segunda perfusão

A velocidade inicial da primeira e segunda perfusão de Arzerra deve ser 12 ml/hora. Durante a perfusão, a velocidade deve ser aumentada a cada 30 minutos até um máximo de 200 ml/hora (ver secção 6.6).

Perfusões seguintes

Se a segunda perfusão tiver sido concluída sem RAMs graves relacionadas com a perfusão, as restantes perfusões poderão iniciar-se a uma velocidade de 25 ml/hora devendo ser aumentada a cada 30 minutos até um máximo de 400 ml/hora (ver secção 6.6).

Modificação da dose e reinício da terapêutica para RAMs relacionadas com a perfusão – em doentes com LLC sem tratamento prévio e LLC refratária.

Interromper a perfusão em caso de RAMs de qualquer gravidade relacionadas com a perfusão. O tratamento pode ser abreviado de acordo com a prescrição médica. Podem ser utilizadas como guia as seguintes modificações de velocidade de perfusão:

- Em caso de uma RAM ligeira ou moderada, a perfusão deverá ser interrompida e reiniciada com metade da velocidade de perfusão no momento da interrupção, quando a condição do doente estiver estável. Se a velocidade de perfusão não foi aumentada desde a velocidade inicial de 12 ml/hora antes da interrupção devido a uma RAM, a perfusão deverá ser reiniciada a 12 ml/hora, a velocidade inicial de perfusão padrão. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, de acordo com a prescrição médica e a tolerância do doente (não exceder o aumento da velocidade a cada 30 minutos).
- Em caso de uma RAM grave, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada a 12 ml/hora, quando a condição do doente estiver estável. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, de acordo com a prescrição médica e a tolerância do doente (não exceder o aumento da velocidade a cada 30 minutos).

População pediátrica

Arzerra não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e/ou eficácia.

Doentes idosos

Não se observaram diferenças substanciais na segurança e eficácia relacionadas com a idade (ver secção 5.1). Com base nos dados de segurança e eficácia em doentes idosos, não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com Arzerra em doentes com compromisso renal. Não se recomenda ajuste da dose no compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina >30 ml/min).

Afeção hepática

Não foram realizados estudos com Arzerra em doentes com afeção hepática. No entanto, os doentes com afeção hepática não deverão necessitar de ajuste da dose (ver secção 5.2).

Modo de administração

Arzerra administra-se por perfusão intravenosa e deve ser diluído antes da administração. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao ofatumumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações à perfusão

O ofatumumab intravenoso tem sido associado a reações à perfusão. Estas reações podem resultar na interrupção temporária do tratamento ou na sua paragem. A pré-medicação atenua as reações à perfusão mas estas poderão ocorrer mesmo assim, predominantemente durante a primeira perfusão. As reações à perfusão incluem, mas não estão limitadas a, acontecimentos anafilactóides, broncospasmo, acontecimentos cardíacos (ex. isquemia do miocárdio / enfarte, bradicardia), arrepios/calafrios, tosse, síndrome de libertação de citocinas, diarreia, dispneia, fadiga, afrontamentos, hipertensão, hipotensão, náuseas, dor, edema pulmonar, prurido, pirexia, erupção cutânea e urticária. Em casos raros, estas reações podem levar à morte. Mesmo com pré-medicação, têm sido notificadas reações graves, incluindo síndrome de libertação de citocinas, após a utilização de ofatumumab. Em caso de reações graves à perfusão, deve interromper-se imediatamente a perfusão de Arzerra e instituir-se tratamento sintomático (ver secção 4.2).

As reações à perfusão ocorrem com mais frequência no primeiro dia de perfusão e tendem a diminuir com as perfusões seguintes. Os doentes com história de função pulmonar diminuída poderão ter maior risco de complicações pulmonares devidas a reações graves devendo ser cuidadosamente monitorizados durante a perfusão com ofatumumab.

Síndrome de lise tumoral

Em doentes com LLC, poderá ocorrer o síndrome de lise tumoral (SLT) com a utilização de ofatumumab. Os fatores de risco para o SLT incluem, carga tumoral elevada, concentrações elevadas de células circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hipovolémia, insuficiência renal, níveis elevados de ácido úrico antes do tratamento e níveis elevados de desidrogenase láctea. O controlo do SLT inclui a correção de níveis anormais de eletrólitos, monitorização da função renal, manutenção do balanço hídrico e cuidados de suporte.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Têm sido notificadas leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e morte em doentes com LLC e a receber terapêutica citotóxica, incluindo ofatumumab. Deve considerar-se o diagnóstico de LMP em qualquer doente a fazer Arzerra em que se observe o aparecimento ou alterações de sinais e sintomas neurológicos pré-existentes. Se se suspeitar de um diagnóstico de LMP, Arzerra deve ser interrompido e deve ser considerado o encaminhamento para um neurologista.

Imunização

Não foi estudado a segurança e a capacidade de gerar uma resposta primária ou secundária à imunização com vacinas vivas atenuadas ou inativadas, durante o tratamento com ofatumumab. A resposta à vacinação pode estar comprometida em caso de depleção das células B. Devido ao risco de infeção, a administração de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada durante e depois do tratamento com ofatumumab, até a contagem de células B estar normalizada. Devem considerar-se os riscos e benefícios de vacinar doentes durante o tratamento com ofatumumab.

Hepatite B

Em doentes em tratamento com medicamentos classificados como anticorpos citolíticos direcionados para CD20, incluindo Arzerra, ocorreu infeção e reativação do vírus Hepatite B (VHB), resultando em alguns casos em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte. Foram notificados casos em doentes com antigénio de superfície da hepatite B (HBsAg) positivo e também em doentes com anticorpo nuclear da hepatite B (anti-HBc) positivo mas HBsAg negativo. A reativação ocorreu também em doentes que aparentavam resolução da infeção a hepatite B (exemplo: HBsAg negativo, anti-HBc positivo e anticorpo de superfície da hepatite B [anti-HBs] positivo).

A reativação do VHB é definida como um aumento abrupto na replicação de VHB, manifestando-se como um aumento rápido do nível de ADN VHB no plasma ou detecção do HBsAg numa pessoa que era previamente HBsAg negativa e anti-HBc positiva. A reativação da replicação do VHB é frequentemente seguida por hepatite, i.e., aumento dos níveis de transaminases e, em casos graves, aumento dos níveis de bilirrubina, insuficiência hepática e morte.

Antes do início da terapêutica com Arzerra, todos os doentes devem ser monitorizados para a infeção por VHB por medição de HBsAg e anti-HBc. Em doentes que mostrem evidência de infeção por hepatite B anterior (HBsAg negativo, anti-HBc positivo), deve ser consultado um médico especialista na gestão de hepatite B considerando a monitorização e início da terapêutica antiviral para VHB. A terapêutica com Arzerra não deve ser iniciada em doentes com evidência de atual infeção por hepatite B (HBsAg positivo) até que a infeção seja adequadamente tratada.

Doentes com evidência de infeção por VHB anterior devem ser monitorizados para sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou reativação do VHB durante o tratamento e 6-12 meses após a última perfusão com Arzerra. Foi notificada reativação do VHB até 12 meses após conclusão da terapêutica. A descontinuação da terapêutica antiviral para VHB deve ser discutida com um médico especialista na gestão da hepatite B.

Em doentes que desenvolveram reativação do VHB durante a terapêutica com Arzerra, Arzerra e qualquer outra quimioterapia concomitante devem ser interrompidos de imediato e deve ser instituído o tratamento apropriado. Não existem dados suficientes em relação à segurança da interrupção da terapêutica com Arzerra em doentes que desenvolverem reativação do VHB. O reinício de Arzerra em doentes com reativação do HBV tratada deve ser discutida com um médico especialista na gestão da hepatite B.

Doenças cardiovasculares

Os doentes com história de doença cardiovascular devem ser cuidadosamente monitorizados. Arzerra deve ser interrompido em doentes com arritmias cardíacas graves ou potencialmente fatais.

O efeito de doses múltiplas de Arzerra no intervalo QTc foi avaliado num conjunto de análises de três estudos abertos em doentes com LLC (N=85). Observaram-se, no conjunto de análises, aumentos acima dos 5 mseg no intervalo mediana/média QT/QTc. Não foram detetadas grandes alterações no intervalo médio QTc (i.e., >20 milisegundos). Nenhum dos doentes teve um aumento de QTc a >500 mseg. Não foi detetado um aumento de QTc dependente da concentração. Recomenda-se o doseamento dos eletrólitos como potássio e magnésio antes e durante a administração de ofatumumab. As anomalias electrólíticas devem ser corrigidas. É desconhecido o efeito de ofatumumab em doentes com intervalos de QT prolongados (ex. adquiridos ou congénitos).

Obstrução intestinal

Tem sido observada obstrução intestinal em doentes tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20, incluindo ofatumumab. Os doentes que apresentem dores abdominais, especialmente no início da terapêutica com ofatumumab, devem ser avaliados e deve instituir-se o tratamento apropriado.

Monitorização laboratorial

Foram notificadas citopenias, incluindo neutropenias prolongadas ou de início tardio durante o tratamento com ofatumumab. Deve efetuar-se, regularmente, o hemograma completo, incluindo contagem de neutrófilos e plaquetas durante a terapêutica com ofatumumab e mais frequentemente em doentes que desenvolvam citopenias.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém 34,8 mg de sódio por cada dose de 300 mg, 116 mg de sódio por cada dose de 1.000 mg e 232 mg de sódio por cada dose de 2.000 mg. Este facto deve ser tido em conta em doentes com uma dieta controlada em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Embora a informação formal existente sobre interações medicamentosas com ofatumumab seja limitada, não se conhecem interações clínicas significativas com outros medicamentos.

O ofatumumab não tem efeitos clínicos relevantes na farmacocinética do clorambucilo ou do seu metabolito ativo, mostarda ácido fenilacético.

A eficácia de vacinas vivas atenuadas ou inativadas poderá estar comprometida com ofatumumab. Assim, deve evitar-se a utilização concomitante de vacinas com ofatumumab. Se a administração concomitante for considerada inevitável, devem ser considerados os riscos e benefícios de vacinar os doentes durante a terapêutica com ofatumumab (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados da utilização de ofatumumab em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na toxicidade reproductiva (ver secção 5.3). O ofatumumab não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto se o benefício esperado para a mãe for maior que qualquer possível risco para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 12 meses após o último tratamento com ofatumumab.

Amamentação

Desconhece-se se o ofatumumab é excretado no leite humano, no entanto, as IgG humanas são excretadas no leite humano. O uso seguro de ofatumumab em seres humanos durante a amamentação não foi ainda estabelecido. A excreção de ofatumumab no leite não foi ainda estudada em animais. Dados publicados sugerem que o consumo neonatal e infantil de leite materno não resulta numa absorção substancial destes anticorpos maternos na circulação. Não se pode excluir o possível risco para recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ofatumumab e nos 12 meses seguintes ao tratamento.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de ofatumumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Não se prevê nenhum efeito prejudicial sobre estas atividades, com base na farmacologia de ofatumumab. O estado clínico do doente e o perfil de RAM do ofatumumab devem ser tidos em consideração quando se analisa a capacidade do doente para realizar tarefas que exijam avaliação, habilidade motora e cognitiva (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do ofatumumab na LLC (sem tratamento prévio e recidivas ou refratária) é baseado em dados de 511 doentes em ensaios clínicos (ver secção 5.1). Inclui 250 doentes tratados apenas com ofatumumab (em doentes com recaídas ou LLC refratária) e 261 doentes tratados em associação com um agente alquilante (em doentes com LLC sem tratamento prévio não indicados para uma terapêutica baseada em fludarabina).

O perfil de reacções adversas do ofatumumab, em doentes com LLC extensa (bulky) refratária à flufurabina que falharam pelo menos 2 tratamentos anteriores, foi consistente com o perfil de segurança global estabelecido a partir de outros estudos da LLC, como descrito na tabela seguinte.

Tabela de reacções adversas

As reacções adversas notificadas com ofatumumab em doentes sem tratamento prévio ou com LLC recidivante ou refratária, em monoterapia ou em associação com um agente alquilante, encontram-se descritas abaixo de acordo com a classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência. Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

<u>Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</u>	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raros</u>
Infeções e infestações	Infeção no trato respiratório inferior, incluindo pneumonia, infeção no trato respiratório superior	Sepsis, incluindo sepsis neutropénica e choque séptico, infeção por vírus herpes, infeção do trato urinário		Infeção por Hepatite B e reativação
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitose, coagulopatias, aplasia eritrocitária, linfopenia	
Doenças do sistema imunitário		Reacções anafilactóides*, hipersensibilidade*	Choque anafilático*	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Síndrome de lise tumoral	
Cardiopatias		Taquicardia*	Bradycardia	
Vasculopatias		Hipotensão*, hipertensão*		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo*, hipóxia*, dispneia*, desconforto no peito*, dor* faringolaríngea, tosse*, congestão nasal*	Edema pulmonar	

Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Diarreia*	Obstrução do intestino delgado	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	Urticária*, prurido*, rubor*		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia*		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia*	Síndrome de libertação de citocinas*, calafrios*, arrepios*, hiperhidrose*, fadiga*		

*Estes acontecimentos são provavelmente atribuídos ao ofatumumab na sequência de reação à perfusão e ocorrem normalmente após o início da perfusão e até às 24 horas seguintes depois de completar a perfusão (ver secção 4.4).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações à perfusão:

As RAMs mais frequentes, observadas em doentes a receber ofatumumab nos ensaios clínicos, foram reações relacionadas com a perfusão, que ocorreram em 68% (348/511) dos doentes durante qualquer período do tratamento. A maioria das reações à perfusão foram de gravidade de Grau 1 ou Grau 2. Oito por cento dos doentes tiveram reações à perfusão de Grau ≥ 3 durante qualquer período do tratamento. Dois por cento das reações à perfusão levaram à interrupção do tratamento. Não houve reações fatais à perfusão (ver secção 4.4).

Infeções:

Dos 511 doentes a receberem ofatumumab em ensaios clínicos, observaram-se infeções bacterianas, virais ou fúngicas em 300 doentes (59%); cento e quatro (20%) dos 511 doentes tiveram infeções de Grau ≥ 3 . Vinte e oito (5%) dos 511 doentes tiveram uma infeção fatal.

Neutropenia:

Dos 511 doentes que receberam ofatumumab nos ensaios clínicos, 139 doentes (27%) tiveram um efeito adverso associado a diminuição da contagem de neutrófilos; 118 (23%) dos 511 doentes tiveram efeitos adversos \geq Grau 3 associados com a diminuição da contagem de neutrófilos. Quarenta e dois (8%) tiveram um efeito adverso grave associado a diminuição da contagem de neutrófilos.

No estudo clínico principal para a LLC sem tratamento (OMB110911), a neutropenia prolongada (definida como neutropenia de Grau 3 ou 4 sem resolução entre 24 e 42 dias do último tratamento) foi notificada em 41 doentes (23 doentes tratados com ofatumumab e clorambucilo, 18 doentes tratados apenas com clorambucilo). Nove doentes tratados com ofatumumab e clorambucilo, e três doentes tratados apenas com clorambucilo tiveram um aparecimento tardio de neutropenia, definida como neutropenia de Grau 3 ou 4 começando pelo menos 42 dias depois do último tratamento.

Cardiovascular

O efeito de doses múltiplas de Arzerra no intervalo QTc foi avaliado num conjunto de análises de três estudos abertos em doentes com LLC (N=85). Observaram-se, no conjunto de análises, aumentos acima dos 5 mseg no intervalo mediana/média QT/QTc. Não foram detetadas grandes alterações no intervalo médio QTc (i.e., >20 milissegundos). Nenhum dos doentes teve um aumento de QTc a >500 mseg. Não foi detetado um aumento de QTc dependente da concentração.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC10

Mecanismo de ação

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que se liga especificamente a um epítipo distinto envolvendo ambas as hélices extracelulares pequena e grande da molécula CD20. A molécula CD20 é uma fosfoproteína transmembranar expressa nos linfócitos B a partir da fase de pré-B a linfócito B maduro e em tumores das células B. Os tumores das células B incluem a LLC (geralmente associada à expressão de níveis baixos de CD20) e linfomas não Hodgkin (em que >90% dos tumores têm níveis elevados de expressão de CD20). A molécula CD20 não se liberta da superfície celular e não passa ao interior da célula após ligação ao anticorpo.

A ligação de ofatumumab ao epítipo da membrana proximal da molécula CD20 induz o recrutamento e ativação da via do complemento na superfície celular, levando à citotoxicidade dependente do complemento e consequente lise das células tumorais. O ofatumumab tem demonstrado induzir consideravelmente a lise de células com níveis de expressão elevados de moléculas de defesa do complemento. O ofatumumab tem também demonstrado induzir a lise celular em células expressando ambos níveis elevados e baixos de CD20 e em células resistentes a rituximab. Além disso, a ligação do ofatumumab permite o recrutamento de células NK (*natural killer*), permitindo a indução da morte celular através de citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos.

Efeitos farmacodinâmicos

A contagem de células B periféricas diminuiu após a primeira perfusão com ofatumumab em doentes com neoplasias hematológicas. Em doentes com LLC refractária, a diminuição média da contagem de células B foi de 22% após a primeira perfusão e de 92% na oitava perfusão semanal. A contagem de células B periféricas permaneceu baixa ao longo do restante tempo de tratamento na maioria dos doentes, e, nos doentes que responderam, permaneceu abaixo da linha de base até 15 meses depois da última dose.

Em doentes com LLC sem tratamento prévio, o decréscimo médio na contagem de células B depois do primeiro ciclo e antes do sexto ciclo mensal foram 94% e >99% respetivamente para ofatumumab em associação com clorambucilo e 73% e 97% respetivamente para clorambucilo em monoterapia. Seis meses após a última dose, a redução média na contagem de células B foi >99% para ofatumumab em associação com clorambucilo e 94% para clorambucilo em monoterapia.

Imunogenicidade

Existe uma imunogenicidade potencial com o tratamento com proteínas como o ofatumumab. Foram analisadas amostras de soro de mais de 440 doentes durante o programa clínico de LLC para anticorpos anti-ofatumumab (por ELISA ou electroquimioluminescência) durante e após os períodos de tratamento de 4 a 45 semanas. Não se formaram anticorpos anti-ofatumumab em doentes com LLC após o tratamento com ofatumumab.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Arzerra foi avaliada em dois estudos clínicos (OMB110911 e OMB115991) em doentes com LLC sem tratamento prévio considerados sem indicação para tratamento baseado em fludarabina, e dois estudos clínicos (Hx-CD20-406 e Hx-CD20-402) em doentes com LLC recidivante ou refratária.

LLC sem tratamento prévio

O estudo OMB110911 (randomizado, aberto, paralelo, multicêntrico) avaliou a eficácia de Arzerra em associação com clorambucilo comparativamente a clorambucilo em monoterapia em 477 doentes com LLC sem tratamento prévio considerados sem indicação para tratamento baseado em fludarabina (ex. devido a idade avançada ou presença de comorbilidade), com doença ativa e indicada para o tratamento. Os doentes receberam perfusões intravenosas mensais de Arzerra (Ciclo 1: 300 mg no dia 1 e 1.000 mg no dia 8. Ciclos seguintes: 1.000 mg no dia 1 a cada 28 dias) em associação com clorambucilo (10 mg/m² oral nos dias 1-7 a cada 28 dias) ou apenas clorambucilo (10 mg/m² oral nos dias 1-7 a cada 28 dias). Os doentes receberam tratamento no mínimo durante três meses até que se obteve a melhor resposta ou até um máximo de 12 ciclos. A idade média foi de 69 anos (intervalo: 35 a 92 anos), 27% dos doentes tinham ≥ 75 anos de idade, 63% eram do sexo masculino e 89% de raça caucasiana. A média de doenças cumulativas para geriatria (CIRS-G) foi 9 e 31% dos doentes tinham uma CIRS_G >10 . A depuração da creatinina média (CrCl), avaliada com a fórmula de Cockcroft-Gault, foi 70 ml/min e 48% dos doentes tinham uma CrCl <70 ml/min.

Os doentes incluídos no estudo tiveram classificação de 0 a 2 no Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), e 91% tinham um ECOG de 0 ou 1. Aproximadamente 60% dos doentes receberam 3-6 ciclos de Arzerra e 32% receberam 7-12 ciclos. O número médio de ciclos completos pelos doentes foi 6 (dose total de Arzerra de 6.300 mg).

O objetivo primário foi sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliado em ocultação por um Comité de Revisão Independente (IRC) utilizando o Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) atualizado pelas normas orientadoras (2008) National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG). A taxa de resposta global incluindo resposta completa (CR) foi também avaliada por um IRC utilizando as normas orientadoras de 2008 do IWCLL.

Arzerra em associação com clorambucilo demonstrou 71% de melhoria na PFS *média* com significado estatístico, comparativamente a clorambucilo em monoterapia (HR: 0,57; 95% IC: 0,45; 0,72) (ver tabela 1 *Figura 1*). Com a adição de Arzerra foi observado um benefício da PFS em todos os doentes, incluindo aqueles com características biológicas de baixo risco (tais como naqueles com deleção do 17p ou 11q, sem mutação IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$, e expressão ZAP-70).

Table 1. Resumo do PFS com Arzerra em Associação com Clorambucilo Comparativamente a Clorambucilo na LLC Sem Tratamento Prévio.

IRC-Avaliação Primária e Subgrupo de Análises de PFS, Meses	Clorambucilo (N=226)	Arzerra e Clorambucilo (N=221)
Média, todos os doentes	13.1	22.4
95% IC	(10.6, 13.8)	(19.0, 25.2)
Hazard Ratio	0.57 (0.45, 0.72)	
Valor P	p<0.001	
Idade ≥ 75 anos (n = 119)	12.2	23.8
Comorbilidade 0 ou 1 (n = 126)	10.9	23.0
Comorbilidade 2 ou mais (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
Deleção 17p or 11q (n = 90)	7.9	13.6
Com mutação IGHV ($\leq 98\%$) (n= 177)	12.2	30.5
Sem mutação IGHV ($> 98\%$) (n= 227)	11.7	17.3
$\beta 2M \leq 3500 \mu\text{g/l}$ (n= 109)	13.8	25.5
$\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$ (n= 322)	11.6	19.6
ZAP-70 positivo (n= 161)	9.7	17.7
ZAP-70 intermédio (n= 160)	13.6	25.3
ZAP-70 negativo (n= 100)	13.8	25.6
Com mutação IGHV & ZAP-70 negativo (n=60)	10.5	NR
Com mutação IGHV & ZAP-70 positivo (n=35)	7.9	27.2
Sem mutação IGHV & ZAP-70 negativo (n=27)	16.7	16.2
Sem mutação IGHV & ZAP-70 positivo (n=122)	11.2	16.2

Abreviaturas: $\beta 2M$ = Beta-2-microglobulina, CI= intervalo de confiança, CIRS-G= Índice de doenças cumulativas para geriatria, LLC= Leucemia Linfocítica Crónica, CrCl= Depuração de Creatinina, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IRC= Independent Review Committee, N= número, NR= Not Reached, PFS= Sobrevivência livre de progressão, ZAP-70= Proteína Cinase 70 associada à cadeia Zeta.

Estão disponíveis dados limitados da população heterogénea não caucasiana e doentes com classificação ECOG PS = 2.

Figura 1. Estimativas Kaplan-Meier do IRC-Avaliação PFS

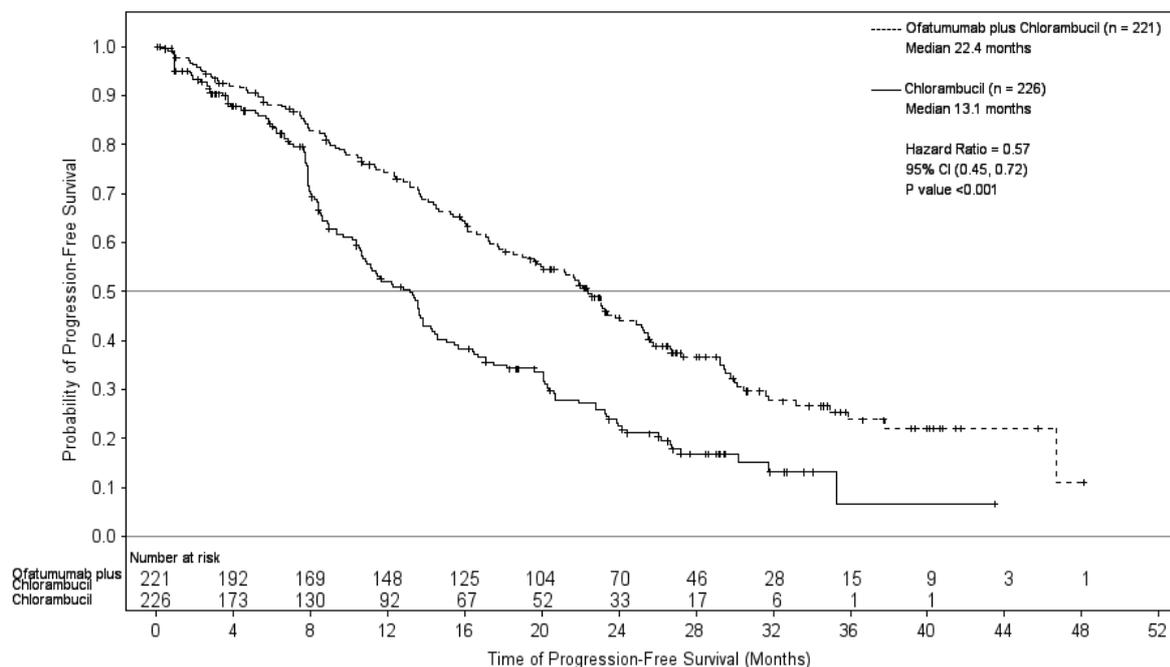


Tabela 2. Resumo dos Resultados Secundários de Arzerra em Associação com Clorambucilo Comparativamente à Monoterapia com Clorambucilo, na LLC sem tratamento prévio.

IRC-Avaliação dos Resultados Secundários	Clorambucilo (N=226)	Arzerra e Clorambucilo (N=221)
ORR (%)	69	82
95% IC	(62.1, 74.6)	(76.7, 87.1)
Valor de p	p<0.001	
RC (%)	1	12
RC com Negatividade MRD (% of RC)	0	37
Duração média da resposta, todos os doentes, meses	13.2	22.1
95% IC	(10.8, 16.4)	(19.1, 24.6)
Valor de P	p<0.001	

Abreviaturas: IC= Intervalo de Confiança, LLC= Leucemia Linfocítica Crónica, RC= Resposta Completa, IRC= Independent Review Committee, MRD= Minimal Residue Disease, N= Número, ORR= Taxa de Resposta Global.

O estudo OMB115991 avaliou a eficácia de Arzerra em associação com bendamustina em 44 doentes com LLC sem tratamento prévio considerados sem indicação para tratamento baseado em fludarabina. Os doentes receberam perfusões intravenosas mensais de Arzerra (Ciclo 1: 300 mg no dia 1 e 1.000 mg no dia 8. Ciclos subsequentes: 1.000 mg no dia 1 a cada 28 dias) em associação com bendamustina intravenosa 90 mg/m² nos dias 1 e 2 a cada 28 dias. Os doentes receberam tratamento no mínimo durante 3 ciclos e doentes com doença estável ou respondedores, após 3 ciclos, continuaram o tratamento por mais 3 ciclos até um máximo de 6 ciclos. O número médio de ciclos completos pelos doentes foi 6 (dose total de Arzerra de 6.300 mg).

O objetivo final primário foi ORR, avaliada pelo investigador de acordo com as normas orientadoras IWCLL de 2008.

Os resultados deste estudo demonstraram que Arzerra em associação com bendamustina é uma terapêutica efetiva proporcionando uma ORR de 95% (95% IC:85,99) e uma RC de 43%. Mais de metade dos doentes (56%) com RC foram MRD negativos, após conclusão do tratamento em estudo.

Não existem dados que comparem Arzerra em associação com bendamustina ou com clorambucilo *versus* uma terapêutica baseada em rituximab tal como rituximab em associação com clorambucilo. Deste modo, o benefício desta nova associação comparativamente a uma terapêutica baseada em rituximab é desconhecido.

LLC Refratária:

Arzerra foi administrado em monoterapia a 223 doentes com LLC refratária (estudo Hx-CD20-406). A média de idades dos doentes foi de 64 anos (intervalo: 41 a 87 anos), e a maioria eram do sexo masculino (73%) e caucasianos (96%). Os doentes receberam em média 5 tratamentos prévios, incluindo rituximab (57%). Destes 223 doentes, 95 eram refratários à terapêutica de fludarabina e alemtuzumab (definida como falência em atingir no mínimo uma resposta parcial à terapêutica com fludarabina ou alemtuzumab ou progressão da doença até 6 meses após a última dose de fludarabina ou alemtuzumab). Estavam disponíveis dados citogenéticos de base (FISH) de 209 doentes. 36 doentes tinham cariótipo normal e foram detetadas aberrações cromossómicas em 174 doentes; dos quais, 47 doentes com depleção 17p, 73 doentes com depleção 11q, 23 doentes com trissomia 12q, e 31 doentes com depleção 13q como aberração única.

A ORR foi de 49% nos doentes refratários à fludarabina e alemtuzumab (ver Tabela 3 para um resumo dos dados relativos à eficácia do estudo). Os doentes que receberam tratamento prévio com rituximab, tanto em monoterapia como em associação com outros medicamentos, responderam ao tratamento com ofatumumab com uma taxa semelhante aos que não receberam tratamento prévio com rituximab.

Tabela 3. Resumo da Resposta ao Arzerra em Doentes com LLC Refratária

Parâmetro de avaliação (primário) ¹	Doentes refratários à fludarabina e ao alemtuzumab n = 95
Taxa de resposta global Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95,3% IC (%)	47 (49) 39,60
Taxa de resposta em doentes com tratamento prévio com rituximab Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95% IC (%)	25/56 (45) 31,59
Taxa de resposta em doentes com alterações cromossómicas Depleção 17p Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95% IC Depleção 11q Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95% IC (%)	10/27 (37) 19,58 15/32 (47) 29,65
Sobrevivência global mediana Meses 95% IC	13,9 9,9, 18,6
Sobrevivência sem progressão Meses 95% IC	4,6 3,9, 6,3
Duração da resposta mediana Meses 95% IC	5,5 3,7, 7,2
Tempo mediano até próximo tratamento de LLC Meses 95% IC	8,5 7,2, 9,9
¹ A resposta global foi avaliada por uma Comissão Independente de Resposta utilizando as normas orientadoras do NCI WG de 1996 para a LLC.	

Foram também demonstradas melhorias nos componentes dos critérios de resposta do NCIWG. Estes incluem melhorias associadas com sintomas constitucionais, linfadenopatia, organomegália, ou citopenias (ver Tabela 4).

Tabela 4. Resumo da Melhoria Clínica com a Duração Mínima de 2 Meses em Doentes Refratários com Anomalias de Base

Parâmetro de avaliação de eficácia ou parâmetro hematológico ^a	Doentes com benefícios/ Doentes com anomalias de base (%)
	Doentes refratários à fludarabina e ao alemtuzumab
Contagem de linfócitos	
Diminuição $\geq 50\%$	49/71 (69)
Normalização ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Resolução completa de sintomas constitucionais ^b	21/47 (45)
Linfadenopatia ^c	
Melhora $\geq 50\%$	51/88 (58)
Resolução completa	17/88 (19)
Esplenomegália	
Melhora $\geq 50\%$	27/47 (57)
Resolução completa	23/47 (49)
Hepatomegália	
Melhora $\geq 50\%$	14/24 (58)
Resolução completa	11/24 (46)
Hemoglobina inicial < 11 g/dl até > 11 g/dl pós inicial	12/49 (24)
Contagem inicial de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ até $> 100 \times 10^9/l$ pós inicial	19/50 (38)
Neutrófilos de base $< 1 \times 10^9/l$ até $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Exclui consultas a partir da data da primeira transfusão, tratamento com eritropoetina ou tratamento com fatores de crescimento. Nos doentes sem dados de base, os dados da última triagem foram considerados os dados de base. ^b A resolução completa de sintomas constitucionais (febre, suores noturnos, fadiga, perda de peso) definida como a presença de qualquer sintoma no início, seguida da não apresentação de sintomas. ^c Linfadenopatia medida pela soma de produtos de maior diâmetro (SPD) conforme avaliação no exame físico.	

Arzerra também foi administrado a um grupo de doentes (n=112) com linfadenopatia extensa (*bulky*) (definida como no mínimo um nódulo linfático > 5 cm) que eram também refratários à fludarabina. A ORR neste grupo foi de 43% (IC 95,3%: 33, 53). A mediana da sobrevivência livre de progressão foi 5,5 meses (IC 95%: 4,6, 6,4) e a mediana da sobrevivência global foi 17,4 meses (IC 95%: 15,0, 24,0). A taxa de resposta nos doentes com terapêutica prévia de rituximab foi 38% (IC 95%: 23, 61). Estes doentes também demonstraram uma melhoria clínica, no que respeita aos parâmetros de eficácia e hematológicos descritos acima, comparável à dos doentes refratários a ambos os medicamentos: fludarabina e alemtuzumab.

Um outro grupo de doentes (n=16) intolerantes/não elegíveis para o tratamento com fludarabina e/ou intolerantes ao alemtuzumab foram tratados com Arzerra. A resposta global neste grupo foi 63% (IC 95,3%: 35, 85).

Foi realizado um estudo aberto, randomizado, em dois grupos (OMB114242) de doentes com LLC extensa (bulky) refratária à fludarabina que falharam pelo menos 2 tratamentos anteriores (n=122) comparando Arzerra em monoterapia (n=79) com o tratamento de escolha do médico (n=43). Não houve diferença estatisticamente significativa no parâmetro primário de PFS avaliado pelo IRC (5,4 vs 3,6 meses, HR=0,79, p=0,27). A PFS do grupo que recebeu Arzerra em monoterapia foi comparável aos resultados observados em Arzerra em monoterapia no estudo Hx-CD20-406.

Foi realizado um estudo (Hx-CD20-402) de determinação de dose em 33 doentes com LLC recidivante ou refratária. A idade média dos doentes era 61 anos (intervalo: 27 a 82 anos), a maioria eram do sexo masculino (58%), e eram todos caucasianos. O tratamento com ofatumumab (administrado em 4 perfusões uma vez por semana), levou a uma taxa de resposta objetiva de 50% no grupo de dose mais elevada (1ª dose: 500 mg; 2ª, 3ª e 4ª dose: 2.000 mg) e incluiu 12 remissões parciais e uma remissão nodular parcial. No grupo de dose mais elevada, o tempo médio de progressão foi de 15,6 semanas (95% IC: 1522,6) na análise completa da população, e de 23 semanas (IC: 20,31) nos indivíduos que responderam ao tratamento. A duração da resposta foi de 16 semanas (IC: 13,3-19) e o tempo para o tratamento seguinte de LLC foi de 52,4 semanas (IC: 36,9 – não estimado).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Arzerra em todos os sub-grupos da população pediátrica na Leucemia Linfocítica Crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ofatumumab é administrado por perfusão intravenosa; assim, a absorção não é aplicável. As concentrações séricas máximas de ofatumumab foram geralmente observadas após ou pouco depois do final da perfusão. Estavam disponíveis dados farmacocinéticos de 215 doentes com LLC refratária. A média geométrica do valor de C_{max} foi de 61 µg/ml após a primeira perfusão (300 mg); após a oitava perfusão semanal (sétima perfusão de 2.000 mg), a média geométrica do valor de C_{max} foi de 1391 µg/ml e a média geométrica do valor de $AUC_{(0-\infty)}$ foi de 463,418 µ.h/ml; após a décima segunda perfusão (quatro perfusões mensais; 2.000 mg), a média geométrica do valor de C_{max} foi de 827 µg/ml e a média geométrica do valor de $AUC_{(0-\infty)}$ foi de 203,536 µ.h/ml. Em doentes com LCC sem tratamento prévio a receber ofatumumab e clorambucilo, os valores da média geométrica de C_{max} depois da primeira perfusão (300 mg), depois de 1.000 mg de perfusão no dia 8, e depois de 1.000 mg de perfusão no quarto ciclo mensal foram 52 µ/ml, 241 µ/ml, e 285 µ/ml, respetivamente; o valor da média geométrica de $AUC_{(0-t)}$ no quarto ciclo foi 65.100 µ.h/ml.

Distribuição

O ofatumumab tem um pequeno volume de distribuição, com um valor médio de V_{ss} entre 1,7 a 8,1 l, em todos os estudos, níveis de dose e número de perfusões.

Biotransformação

O ofatumumab é uma proteína cuja via metabólica esperada é a degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por enzimas proteólíticas ubíquias. Não foram realizados estudos clássicos de metabolização.

Eliminação

O ofatumumab é eliminado por duas vias: uma via independente do alvo como outras moléculas IgG e uma via mediada pelo alvo que está relacionada com a ligação às células B. Houve uma depleção rápida e substancial de células B $CD20^+$ após a primeira perfusão de ofatumumab, levando a uma redução do número de células $CD20^+$ disponíveis para a ligação com o anticorpo em perfusões seguintes. Como resultado, os valores de depuração do ofatumumab foram inferiores e os valores de $t_{1/2}$ foram significativamente mais elevados após as últimas perfusões do que após a perfusão inicial; durante as perfusões semanais repetidas, os valores de AUC e C_{max} de ofatumumab aumentaram mais do que a acumulação esperada, com base nos dados da primeira perfusão.

Nos estudos em doentes com LLC recidivante ou refratária, os valores da média geométrica para a depuração da creatinina e $t_{1/2}$ foram de 64 ml/h (intervalo entre 4,3--1.122 ml/h) e de 1,3 dias (intervalo entre 0,2-6,0 dias) após a primeira perfusão, de 8,5 ml/h (intervalo entre 1,3-41,5 ml/h) e de 11,5 dias (intervalo entre 2,3-30,6 dias) após a quarta perfusão, de 11,7 ml/h (intervalo entre 3,9-54,2 ml/h) e de 13,6 dias (intervalo entre 2,4-36,0 dias) após a oitava perfusão, e de 12,1 ml/h (intervalo entre 3,0-23,3 ml/h) e de 11,5 dias (intervalo entre 1,8-36,4 dias) após a décima segunda perfusão. Em doentes com LCC sem tratamento prévio a receber ofatumumab e clorambucilo, os valores da média geométrica de CL e $t^{1/2}$ foram 15,4 ml/h (intervalo 4,1-146 ml/h) e 18,5 dias (intervalo 2,7-82,6 dias) após a quarta perfusão.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

A idade não foi um fator significativo na farmacocinética do ofatumumab numa análise da farmacocinética populacional num estudo cruzado com doentes de idades compreendidas entre os 21 e os 87 anos.

Crianças e adolescentes

Não existem dados sobre a farmacocinética em doentes pediátrico

Género

Numa análise populacional de um estudo cruzado, o género tem um efeito modesto (12%) no volume de distribuição central do ofatumumab, com valores de AUC e C_{max} mais elevados em doentes do sexo feminino (48% dos doentes nesta análise eram do sexo masculino e 52% do sexo feminino); estes efeitos não são considerados clinicamente relevantes e não se recomenda um ajuste da dose.

Compromisso renal

O valor inicial da depuração da creatinina não foi considerado um fator significativo na farmacocinética do ofatumumab numa análise populacional de um estudo cruzado em doentes com valores de depuração da creatinina com intervalos entre 26 e 287 ml/min. Não é recomendado o ajuste da dose no compromisso renal ligeiro a moderado (depuração plasmática da creatinina >30 ml/min). Existem Os dados de farmacocinética em doentes com compromisso renal grave (depuração plasmática da creatinina <30 ml/min) são limitados.

Afeção hepática

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito da afeção hepática. As moléculas IgG1 como o ofatumumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas ubiquitárias, que não são restritas do tecido hepático; assim, alterações na função hepática não são suscetíveis de ter qualquer efeito na eliminação do ofatumumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa depleção esperada de tecido linfóide periférico e contagem de células B, sem resultado toxicológico associado. Como previsto, foi observada uma diminuição na resposta imune humoral de IgG à hemocianina de *keyhole limpet*, mas não houve efeitos nas respostas de hipersensibilidade retardada. Em alguns animais, ocorreu um aumento da destruição de glóbulos vermelhos, presumidamente como resultado dos anticorpos antifármaco de macaco que revestiam os glóbulos vermelhos. Um correspondente aumento nas contagem de reticulócitos observado nesses macacos foi indicativo de uma resposta regenerativa da medula óssea.

A administração intravenosa de ofatumumab a macacas *cynomolgus* grávidas, numa dose de 100 mg/kg uma vez por semana nos dias 20 a 50 de gestação, não demonstrou toxicidade materna ou fetal ou teratogenicidade. No dia 100 de gestação, a depleção de células B relacionada com a atividade farmacológica de ofatumumab, foi observada no sangue do cordão umbilical fetal e em tecidos esplênicos fetais. Não foram realizados estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal. A recuperação pós-natal não foi, portanto, demonstrada.

Como o ofatumumab é um anticorpo monoclonal, não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Arginina
Acetato de sódio (E262)
Cloreto de sódio
Polissorbato 80 (E433)
Edetato dissódico (E386)
Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis

3 anos.

Perfusão diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física, após abertura, até 48 horas à temperatura ambiente (menos de 25°C).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas a 2-8°C, exceto se a reconstituição/diluição tiver ocorrido em condições controladas e assépticas validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I com rolha de borracha bromobutílica sem látex e selo de segurança de alumínio, contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão.

Arzerra está disponível em embalagens de 3 frascos para injetáveis e é fornecido com dois conjuntos de extensão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Arzerra concentrado para solução para perfusão não contém conservantes; assim a diluição deve ser efetuada sob condições assépticas. A solução para perfusão diluída deve ser utilizada até 24 horas após preparação. Qualquer solução remanescente não utilizada após esse tempo, deve ser eliminada.

- Antes de diluir Arzerra

Verifique o concentrado de Arzerra quanto à presença de partículas e coloração antes da diluição. O ofatumumab deve ser uma solução incolor a amarela pálida. Não utilize o concentrado de Arzerra se houver coloração.

Não agite o frasco para injetáveis de ofatumumab nesta inspeção.

O concentrado poderá conter uma pequena quantidade de partículas visíveis. Os filtros fornecidos como parte do conjunto de extensão removerão estas partículas.

- Como diluir a solução para perfusão

O concentrado de Arzerra deve ser diluído em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração, usando uma técnica asséptica.

Dose de 300 mg – Utilize 3 frascos para injetáveis (15 ml no total, 5 ml por frasco)

- Retirar e eliminar 15 ml de um saco de 1.000 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis;
- Retirar 5 ml de ofatumumab de cada um dos 3 frascos e injetar no saco de 1.000 ml;
- Não agitar, misturar a solução diluída por inversão suave.

- Como administrar a solução diluída

Arzerra não deve ser administrada por injeção intravenosa rápida ou bólus. Administrar utilizando uma bomba de perfusão intravenosa, utilizando o filtro de 0,2 micron fornecido no conjunto de extensão. O filtro deve ser utilizado durante toda a perfusão.

A perfusão deve estar completa até 24 horas após a preparação. Rejeitar qualquer solução não utilizada após esse período.

Arzerra não deve ser administrada como perfusão, nem deve ser misturado com outros medicamentos ou soluções intravenosas. Lave a via de administração (linha) com solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes e após a administração de ofatumumab.

LLC sem tratamento prévio

Para a primeira perfusão, administrar durante 4,5 horas (ver secção 4,2), através de uma linha periférica ou cateter de longa duração, de acordo com o esquema seguinte:

1ª Perfusão: esquema

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

Se a primeira perfusão decorreu sem reações adversas graves, as perfusões seguintes (2-13) de 1.000 mg devem ser administradas durante 4 horas (ver secção 4.2) através de uma linha periférica ou cateter de longa duração, de acordo com o esquema seguinte:

2ª a 13ª Perfusão: esquema

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

LLC refratária

Para a primeira e segunda perfusão, administrar durante mais de 6,5 horas (ver secção 4.2), através de uma veia periférica ou de um cateter, de acordo com o esquema seguinte:

1ª e 2ª Perfusão: esquema

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

Se a segunda perfusão foi concluída sem uma reação adversa grave, as restantes perfusões (3-12) devem ser administradas durante 4 horas (ver secção 4.2), através de uma veia periférica ou de um cateter, de acordo com o esquema seguinte:

Perfusões 3 a 12: esquema

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

No caso de se observar qualquer reação adversa, a velocidade de perfusão deve ser diminuída (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/625/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira Autorização de Introdução no mercado: 19/04/2010

Data da última Renovação: 16/01/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arzerra 1.000 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 20 mg de ofatumumab.

Cada frasco para injetáveis contém 1.000 mg de ofatumumab em 50 ml.

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano produzido em linhas celulares murinas recombinantes (NS0).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém 34,8 mg de sódio por cada dose de 300 mg, 116 mg de sódio por cada dose de 1.000 mg e 232 mg de sódio por cada dose de 2.000 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a opalescente e incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Leucemia linfocítica crónica (LLC) sem tratamento prévio:

Arzerra em associação com clorambucilo ou bendamustina é indicado para o tratamento de doentes com LLC que não tenham recebido terapêutica prévia e que não sejam elegíveis para terapêutica com base em fludarabina.

Ver secção 5.1 para mais informação.

LLC Refratária:

Arzerra é indicado para o tratamento da LLC em doentes refratários à fludarabina e alemtuzumab.

Ver secção 5.1 para mais informação.

4.2 Posologia e modo de administração

Arzerra deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência em terapêutica oncológica e num ambiente com disponibilidade imediata de todos os meios de ressuscitação.

Monitorização

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração de ofatumumab quanto ao início das reações de perfusão, incluindo síndrome de libertação de citocinas, particularmente durante a primeira perfusão.

Pré-medicação

Os doentes devem ser sempre pré-medicados 30 minutos a 2 horas antes da perfusão com Arzerra de acordo com os seguintes esquemas posológicos:

LLC sem tratamento prévio:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1.000 mg (ou equivalente), mais
- anti-histaminico oral ou intravenoso (50 mg de difenidramina ou 10 mg de cetirizina ou equivalente), mais
- corticosteroide intravenoso (50 mg de prednisolona ou equivalente).

Após a primeira e segunda perfusão, se o doente não sofrer graves reações adversas medicamentosas (RAMs), a pré-medicação com o corticosteroide para perfusões seguintes pode ser reduzida ou eliminada, de acordo com a prescrição médica.

LLC Refratária:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1.000 mg (ou equivalente), mais
- anti-histaminico oral ou intravenoso (50 mg de difenidramina ou 10 mg de cetirizina ou equivalente), mais
- corticosteroide intravenoso (100 mg de prednisolona ou equivalente).

Se a segunda semana de perfusão se concluir sem RAM graves, a dose de corticosteroide pode ser reduzida para as perfusões números 3 a 8, de acordo com a prescrição médica.

Previamente à nona perfusão (primeira perfusão mensal), os doentes devem receber a dose completa da premedicação descrita anteriormente. Se a nona perfusão se concluir sem RAMs graves, a dose pode ser reduzida para o equivalente de 50 mg de prednisolona para as perfusões seguintes, de acordo com a prescrição médica.

Posologia

LLC sem tratamento prévio:

A dose recomendada e o esquema posológico correspondem a 300 mg no primeiro dia, seguido, após uma semana, de 1.000 mg no oitavo dia (primeiro ciclo), seguido de 1.000 mg no primeiro dia dos ciclos seguintes, com um mínimo de 3 ciclos, até à melhor resposta ou a um máximo de 12 ciclos (cada 28 dias).

A melhor resposta é uma resposta clínica que não melhora com 3 ciclos adicionais de tratamento.

Primeira perfusão

A velocidade inicial da primeira perfusão de Arzerra deve ser 12 ml/h. Durante a perfusão, a velocidade deve ser aumentada cada 30 minutos até um máximo de 400 ml/h (ver secção 6.6).

Perfusões seguintes:

Se a primeira perfusão tiver sido concluída sem RAMs graves relacionadas com a perfusão, as perfusões seguintes podem começar a uma velocidade de 25 ml/h e devem ser aumentadas a cada 30 min até um máximo de 400 ml/h (ver secção 6.6).

LLC Refratária:

A dose recomendada é 300 mg na primeira perfusão e 2.000 mg em todas as perfusões seguintes. O esquema de perfusões corresponde a 8 perfusões semanais consecutivas, seguidas, após 4-5 semanas, de 4 perfusões mensais consecutivas (i.e. a cada 4 semanas).

Primeira e segunda perfusão

A velocidade inicial da primeira e segunda perfusão de Arzerra deve ser 12 ml/hora. Durante a perfusão, a velocidade deve ser aumentada a cada 30 minutos até um máximo de 200 ml/hora (ver secção 6.6).

Perfusões seguintes

Se a segunda perfusão tiver sido concluída sem RAMs graves relacionadas com a perfusão, as restantes perfusões poderão iniciar-se a uma velocidade de 25 ml/hora devendo ser aumentada a cada 30 minutos até um máximo de 400 ml/hora (ver secção 6.6).

Modificação da dose e reinício da terapêutica para RAMs relacionadas com a perfusão – em doentes com LLC sem tratamento prévio e LLC refratária.

Interromper a perfusão em caso de RAMs de qualquer gravidade relacionadas com a perfusão. O tratamento pode ser abreviado de acordo com a prescrição médica. Podem ser utilizadas como guia as seguintes modificações de velocidade de perfusão:

- Em caso de uma RAM ligeira ou moderada, a perfusão deverá ser interrompida e reiniciada com metade da velocidade de perfusão no momento da interrupção, quando a condição do doente estiver estável. Se a velocidade de perfusão não foi aumentada desde a velocidade inicial de 12 ml/hora antes da interrupção devido a uma RAM, a perfusão deverá ser reiniciada a 12 ml/hora, a velocidade inicial de perfusão padrão. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, de acordo com a prescrição médica e a tolerância do doente (não exceder o aumento da velocidade a cada 30 minutos).
- Em caso de uma RAM grave, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada a 12 ml/hora, quando a condição do doente estiver estável. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, de acordo com a prescrição médica e a tolerância do doente (não exceder o aumento da velocidade a cada 30 minutos).

População pediátrica

Arzerra não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e/ou eficácia.

Doentes idosos

Não se observaram diferenças substanciais na segurança e eficácia relacionadas com a idade (ver secção 5.1). Com base nos dados de segurança e eficácia em doentes idosos, não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos com Arzerra em doentes com compromisso renal. Não se recomenda ajuste da dose no compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina >30 ml/min).

Afeção hepática

Não foram realizados estudos com Arzerra em doentes com afeção hepática. No entanto, os doentes com afeção hepática não deverão necessitar de ajuste da dose (ver secção 5.2).

Modo de administração

Arzerra administra-se por perfusão intravenosa e deve ser diluído antes da administração. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao ofatumumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações à perfusão

O ofatumumab intravenoso tem sido associado a reações à perfusão. Estas reações podem resultar na interrupção temporária do tratamento ou na sua paragem. A pré-medicação atenua as reações à perfusão mas estas poderão ocorrer mesmo assim, predominantemente durante a primeira perfusão. As reações à perfusão incluem, mas não estão limitadas a, acontecimentos anafilactóides, broncospasmo, acontecimentos cardíacos (ex. isquemia do miocárdio / enfarte, bradicardia), arrepios/calafrios, tosse, síndrome de libertação de citocinas, diarreia, dispneia, fadiga, afrontamentos, hipertensão, hipotensão, náuseas, dor, edema pulmonar, prurido, pirexia, erupção cutânea e urticária. Em casos raros, estas reações podem levar à morte. Mesmo com pré-medicação, têm sido notificadas reações graves, incluindo síndrome de libertação de citocinas, após a utilização de ofatumumab. Em caso de reações graves à perfusão, deve interromper-se imediatamente a perfusão de Arzerra e instituir-se tratamento sintomático (ver secção 4.2).

As reações à perfusão ocorrem com mais frequência no primeiro dia de perfusão e tendem a diminuir com as perfusões seguintes. Os doentes com história de função pulmonar diminuída poderão ter maior risco de complicações pulmonares devidas a reações graves devendo ser cuidadosamente monitorizados durante a perfusão com ofatumumab.

Síndrome de lise tumoral

Em doentes com LLC, poderá ocorrer o síndrome de lise tumoral (SLT) com a utilização de ofatumumab. Os fatores de risco para o SLT incluem, carga tumoral elevada, concentrações elevadas de células circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hipovolémia, insuficiência renal, níveis elevados de ácido úrico antes do tratamento e níveis elevados de desidrogenase láctea. O controlo do SLT inclui a correção de níveis anormais de eletrólitos, monitorização da função renal, manutenção do balanço hídrico e cuidados de suporte.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Têm sido notificadas leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e morte em doentes com LLC e a receber terapêutica citotóxica, incluindo ofatumumab. Deve considerar-se o diagnóstico de LMP em qualquer doente a fazer Arzerra em que se observe o aparecimento ou alterações de sinais e sintomas neurológicos pré-existentes. Se se suspeitar de um diagnóstico de LMP, Arzerra deve ser interrompido e deve ser considerado o encaminhamento para um neurologista.

Imunização

Não foi estudado a segurança e a capacidade de gerar uma resposta primária ou secundária à imunização com vacinas vivas atenuadas ou inativadas, durante o tratamento com ofatumumab. A resposta à vacinação pode estar comprometida em caso de depleção das células B. Devido ao risco de infeção, a administração de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada durante e depois do tratamento com ofatumumab, até a contagem de células B estar normalizada. Devem considerar-se os riscos e benefícios de vacinar doentes durante o tratamento com ofatumumab.

Hepatite B

Em doentes em tratamento com medicamentos classificados como anticorpos citolíticos direcionados para CD20, incluindo Arzerra, ocorreu infeção e reativação do vírus Hepatite B (VHB), resultando em alguns casos em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte. Foram notificados casos em doentes com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) positivo e também em doentes com anticorpo nuclear da hepatite B (anti-HBc) positivo mas HBsAg negativo. A reativação ocorreu também em doentes que aparentavam resolução da infeção a hepatite B (exemplo: HBsAg negativo, anti-HBc positivo e anticorpo de superfície da hepatite B [anti-HBs] positivo).

A reativação do VHB é definida como um aumento abrupto na replicação de VHB, manifestando-se como um aumento rápido do nível de ADN VHB no plasma ou deteção do HBsAg numa pessoa que era previamente HBsAg negativa e anti-HBc positiva. A reativação da replicação do VHB é frequentemente seguida por hepatite, i.e., aumento dos níveis de transaminases e, em casos graves, aumento dos níveis de bilirrubina, insuficiência hepática e morte.

Antes do início da terapêutica com Arzerra, todos os doentes devem ser monitorizados para a infeção por VHB por medição de HBsAg e anti-HBc. Em doentes que mostrem evidência de infeção por hepatite B anterior (HBsAg negativo, anti-HBc positivo), deve ser consultado um médico especialista na gestão de hepatite B considerando a monitorização e início da terapêutica antiviral para VHB. A terapêutica com Arzerra não deve ser iniciada em doentes com evidência de atual infeção por hepatite B (HBsAg positivo) até que a infeção seja adequadamente tratada.

Doentes com evidência de infeção por VHB anterior devem ser monitorizados para sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou reativação do VHB durante o tratamento e 6-12 meses após a última perfusão com Arzerra. Foi notificada reativação do VHB até 12 meses após conclusão da terapêutica. A descontinuação da terapêutica antiviral para VHB deve ser discutida com um médico especialista na gestão da hepatite B.

Em doentes que desenvolveram reativação do VHB durante a terapêutica com Arzerra, Arzerra e qualquer outra quimioterapia concomitante devem ser interrompidos de imediato e deve ser instituído o tratamento apropriado. Não existem dados suficientes em relação à segurança da interrupção da terapêutica com Arzerra em doentes que desenvolverem reativação do VHB. O reinício de Arzerra em doentes com reativação do HBV tratada deve ser discutida com um médico especialista na gestão da hepatite B.

Doenças cardiovasculares

Os doentes com história de doença cardiovascular devem ser cuidadosamente monitorizados. Arzerra deve ser interrompido em doentes com arritmias cardíacas graves ou potencialmente fatais. O efeito de doses múltiplas de Arzerra no intervalo QTc foi avaliado num conjunto de análises de três estudos abertos em doentes com LLC (N=85). Observaram-se, no conjunto de análises, aumentos acima dos 5 mseg no intervalo mediana/média QT/QTc. Não foram detetadas grandes alterações no intervalo médio QTc (i.e., >20 milissegundos). Nenhum dos doentes teve um aumento de QTc a >500 mseg. Não foi detetado um aumento de QTc dependente da concentração. Recomenda-se o doseamento dos eletrólitos como potássio e magnésio antes e durante a administração de ofatumumab. As anomalias electrólíticas devem ser corrigidas. É desconhecido o efeito de ofatumumab em doentes com intervalos de QT prolongados (ex. adquiridos ou congénitos).

Obstrução intestinal

Tem sido observada obstrução intestinal em doentes tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20, incluindo ofatumumab. Os doentes que apresentem dores abdominais, especialmente no início da terapêutica com ofatumumab, devem ser avaliados e deve instituir-se o tratamento apropriado.

Monitorização laboratorial

Foram notificadas citopenias, incluindo neutropenias prolongadas ou de início tardio durante o tratamento com ofatumumab.

Deve efetuar-se, regularmente, o hemograma completo, incluindo contagem de neutrófilos e de plaquetas durante a terapêutica com ofatumumab e mais frequentemente em doentes que desenvolvam citopenias.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém 34,8 mg de sódio por cada dose de 300 mg, 116 mg de sódio por cada dose de 1.000 mg e 232 mg de sódio por cada dose de 2.000 mg. Este facto deve ser tido em conta em doentes com uma dieta controlada em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Embora a informação formal existente sobre interações medicamentosas com ofatumumab seja limitada, não se conhecem interações clínicas significativas com outros medicamentos.

O ofatumumab não tem efeitos clínicos relevantes na farmacocinética do clorambucilo ou do seu metabolito ativo, mostarda ácido fenilacético.

A eficácia de vacinas vivas atenuadas ou inativadas poderá estar comprometida com ofatumumab. Assim, deve evitar-se a utilização concomitante de vacinas com ofatumumab. Se a administração concomitante for considerada inevitável, devem ser considerados os riscos e benefícios de vacinar os doentes durante a terapêutica com ofatumumab (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados da utilização de ofatumumab em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na toxicidade reproductiva (ver secção 5.3). O ofatumumab não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto se o benefício esperado para a mãe for maior que qualquer possível risco para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 12 meses após o último tratamento com ofatumumab.

Amamentação

Desconhece-se se o ofatumumab é excretado no leite humano; no entanto, as IgG humanas são excretadas no leite humano. O uso seguro de ofatumumab em seres humanos durante a amamentação não foi ainda estabelecido. A excreção de ofatumumab no leite não foi ainda estudada em animais. Dados publicados sugerem que o consumo neonatal e infantil de leite materno não resulta numa absorção substancial destes anticorpos maternos na circulação. Não se pode excluir o possível risco para recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ofatumumab e nos 12 meses seguintes ao tratamento.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de ofatumumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Não se prevê nenhum efeito prejudicial sobre estas atividades, com base na farmacologia de ofatumumab. O estado clínico do doente e o perfil de RAM do ofatumumab devem ser tidos em consideração quando se analisa a capacidade do doente para realizar tarefas que exijam avaliação, habilidade motora e cognitiva (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do ofatumumab na LLC (sem tratamento prévio e recidivas ou refratária) é baseado em dados de 511 doentes em ensaios clínicos (ver secção 5.1). Inclui 250 doentes tratados apenas com ofatumumab (em doentes com recaídas ou LLC refratária) e 261 doentes tratados em associação com um agente alquilante (em doentes com LLC sem tratamento prévio não indicados para uma terapêutica baseada em fludarabina).

O perfil de reacções adversas do ofatumumab, em doentes com LLC extensa (bulky) refratária à fludarabina que falharam pelo menos 2 tratamentos anteriores, foi consistente com o perfil de segurança global estabelecido a partir de outros estudos da LLC, como descrito na tabela seguinte.

Tabela de reacções adversas

As reacções adversas notificadas com ofatumumab em doentes sem tratamento prévio ou com LLC recidivante ou refratária, em monoterapia ou em associação com um agente alquilante, encontram-se descritas abaixo de acordo com a classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência. Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

<u>Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</u>	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raros</u>
Infeções e infestações	Infeção no trato respiratório inferior, incluindo pneumonia, infeção no trato respiratório superior	Sepsis, incluindo sepsis neutropénica e choque séptico, infeção por vírus herpes, infeção do trato urinário		Infeção por Hepatite B e reativação
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitose, coagulopatias, aplasia eritrocitária, linfopenia	
Doenças do sistema imunitário		Reações anafilactóides*, hipersensibilidade*	Choque anafilático*	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Síndrome de lise tumoral	
Cardiopatias		Taquicardia*	Bradycardia	
Vasculopatias		Hipotensão*, hipertensão*		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo*, hipóxia*, dispneia*, desconforto no peito*, dor faringolaríngea*, tosse*, congestão nasal*	Edema pulmonar	
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Diarreia*	Obstrução do intestino delgado	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	Urticária*, prurido*, rubor*		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia*		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia*	Síndrome de libertação de citocinas*, calafrios*, arrepios*, hiperhidrose*, fadiga*		

* Estes acontecimentos são provavelmente atribuídos ao ofatumumab na sequência de reação à perfusão e ocorrem normalmente após o início da perfusão e até às 24 horas seguintes depois de completar a perfusão (ver secção 4.4).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações à perfusão:

As RAMs mais frequentes, observadas em doentes a receber ofatumumab nos ensaios clínicos, foram reações relacionadas com a perfusão, que ocorreram em 68% (348/511) dos doentes durante qualquer período do tratamento. A maioria das reações à perfusão foram de gravidade de Grau 1 ou Grau 2. Oito por cento dos doentes tiveram reações à perfusão de Grau ≥ 3 durante qualquer período do tratamento. Dois por cento das reações à perfusão levaram à interrupção do tratamento. Não houve reações fatais à perfusão. (ver secção 4.4).

Infeções:

Dos 511 doentes à receberem ofatumumab em ensaios clínicos, observaram-se infeções bacterianas, virais ou fúngicas em 300 doentes (59 Cento e quatro (20%) dos 511 doentes tiveram infeções de Grau ≥ 3 . Vinte e oito (5%) dos 511 doentes tiveram um infeção fatal.

Neutropenia:

Dos 511 doentes que receberam ofatumumab nos ensaios clínicos, 139 doentes (27%) tiveram um efeito adverso associado a diminuição da contagem de neutrófilos; 118 (23%) dos 511 doentes tiveram efeitos adversos \geq Grau 3 associados com a diminuição da contagem de neutrófilos. Quarenta e dois (8%) tiveram um efeito adverso grave associado a diminuição da contagem de neutrófilos.

No estudo clínico principal para a LLC sem tratamento (OMB110911), a neutropenia prolongada (definida como neutropenia de Grau 3 ou 4 sem resolução entre 24 e 42 dias do último tratamento) foi notificada em 41 doentes (23 doentes tratados com ofatumumab e clorambucilo, 18 doentes tratados apenas com clorambucilo). Nove doentes tratados com ofatumumab e clorambucilo, e três doentes tratados apenas com clorambucilo tiveram um aparecimento tardio de neutropenia, definida como neutropenia de Grau 3 ou 4 começando pelo menos 42 dias depois do último tratamento.

Cardiovascular

O efeito de doses múltiplas de Arzerra no intervalo QTc foi avaliado num conjunto de análises de três estudos abertos em doentes com LLC (N=85). Observaram-se, no conjunto de análises, aumentos acima dos 5 mseg no intervalo mediana/média QT/QTc. Não foram detetadas grandes alterações no intervalo médio QTc (i.e., >20 milisegundos). Nenhum dos doentes teve um aumento de QTc a >500 mseg. Não foi detetado um aumento de QTc dependente da concentração.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC10

Mecanismo de ação

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que se liga especificamente a um epítipo distinto envolvendo ambas as hélices extracelulares pequena e grande da molécula CD20. A molécula CD20 é uma fosfoproteína transmembranar expressa nos linfócitos B a partir da fase de pré-B a linfócito B maduro e em tumores das células B. Os tumores das células B incluem a LLC (geralmente associada à expressão de níveis baixos de CD20) e linfomas não Hodgkin (em que >90% dos tumores têm níveis elevados de expressão de CD20). A molécula CD20 não se liberta da superfície celular e não passa ao interior da célula após ligação ao anticorpo.

A ligação de ofatumumab ao epítipo da membrana proximal da molécula CD20 induz o recrutamento e ativação da via do complemento na superfície celular, levando à citotoxicidade dependente do complemento e consequente lise das células tumorais. O ofatumumab tem demonstrado induzir consideravelmente a lise de células com níveis de expressão elevados de moléculas de defesa do complemento. O ofatumumab tem também demonstrado induzir a lise celular em células expressando ambos níveis elevados e baixos de CD20 e em células resistentes a rituximab. Além disso, a ligação de ofatumumab permite o recrutamento de células NK (*natural killer*), permitindo a indução da morte celular através de citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos.

Efeitos farmacodinâmicos

A contagem de células B periféricas diminuiu após a primeira perfusão com ofatumumab em doentes com neoplasias hematológicas. Em doentes com LLC refractária, a diminuição média da contagem de células B foi de 22% após a primeira perfusão e de 92% na oitava perfusão semanal. A contagem de células B periféricas permaneceu baixa ao longo do restante tempo de tratamento na maioria dos doentes e, nos doentes que responderam, permaneceu abaixo da linha de base até 15 meses depois da última dose.

Em doentes com LLC sem tratamento prévio, o decréscimo médio na contagem de células B depois do primeiro ciclo e antes do sexto ciclo mensal foram 94% e >99% respetivamente para ofatumumab em associação com clorambucilo e 73% e 97% respetivamente para clorambucilo em monoterapia. Seis meses após a última dose, a redução média na contagem de células B foi >99% para ofatumumab em associação com clorambucilo e 94% para clorambucilo em monoterapia.

Imunogenicidade

Existe uma imunogenicidade potencial com o tratamento com proteínas como o ofatumumab. Foram analisadas amostras de soro de mais de 440 doentes durante o programa clínico de LLC para anticorpos antiofatumumab (por ELISA ou electroquimioluminescência) durante e após os períodos de tratamento de 4 a 45 semanas. Não se formaram anticorpos antiofatumumab em doentes com LLC após o tratamento com Arzerra.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Arzerra foi avaliada em dois estudos clínicos (OMB110911 e OMB115991) em doentes com LLC sem tratamento prévio considerados sem indicação para tratamento baseado em fludarabina, e dois estudos clínicos (Hx-CD20-406 e Hx-CD20-402) em doentes com LLC recidivante ou refratária.

LLC sem tratamento prévio

O estudo OMB110911 (randomizado, aberto, paralelo, multicêntrico) avaliou a eficácia de Arzerra em associação com clorambucilo comparativamente a clorambucilo em monoterapia em 477 doentes com LLC sem tratamento prévio considerados sem indicação para tratamento baseado em fludarabina (ex. devido a idade avançada ou presença de comorbilidade), com doença ativa e indicada para o tratamento. Os doentes receberam perfusões intravenosas mensais de Arzerra (Ciclo 1: 300 mg no dia 1 e 1.000 mg no dia 8. Ciclos seguintes: 1.000 mg no dia 1 a cada 28 dias) em associação com clorambucilo (10 mg/m² oral nos dias 1-7 a cada 28 dias) ou apenas clorambucilo (10 mg/m² oral nos dias 1-7 a cada 28 dias). Os doentes receberam tratamento no mínimo durante três meses até que se obteve a melhor resposta ou até um máximo de 12 ciclos. A idade média foi de 69 anos (intervalo: 35 a 92 anos), 27% dos doentes tinham ≥ 75 anos de idade, 63% eram do sexo masculino e 89% de raça caucasiana. A média de doenças cumulativas para geriatria (CIRS-G) foi 9 e 31% dos doentes tinham uma CIRS_G >10 . A depuração da creatinina média (CrCl), avaliada com a fórmula de Cockcroft-Gault, foi 70 ml/min e 48% dos doentes tinham uma CrCl <70 ml/min.

Os doentes incluídos no estudo tiveram classificação de 0 a 2 no Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), e 91% tinham um ECOG de 0 ou 1.

Aproximadamente 60% dos doentes receberam 3-6 ciclos de Arzerra e 32% receberam 7-12 ciclos. O número médio de ciclos completos pelos doentes foi 6 (dose total de Arzerra de 6.300 mg).

O objetivo primário foi sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliado em ocultação por um Comité de Revisão Independente (IRC) utilizando o Workshop Internacional para Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) atualizado pelas normas orientadoras (2008) National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG). A taxa de resposta global incluindo resposta completa (CR) foi também avaliada por um IRC utilizando as normas orientadoras de 2008 do IWCLL.

Arzerra em associação com clorambucilo demonstrou 71% de melhoria na PFS *média* com significado estatístico, comparativamente a clorambucilo em monoterapia (HR: 0,57; 95% IC: 0,45; 0,72) (ver tabela 1 *Figura 1*). Com a adição de Arzerra foi observado um benefício da PFS em todos os doentes, incluindo aqueles com características biológicas de baixo risco (tais como naqueles com deleção do 17p ou 11q, sem mutação IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$, e expressão ZAP-70).

Table 1. Resumo do PFS com Arzerra em Associação com Clorambucilo Comparativamente a Clorambucilo na LLC Sem Tratamento Prévio.

IRC-Avaliação Primária e Subgrupo de Análises de PFS, Meses	Clorambucilo (N=226)	Arzerra e Clorambucilo (N=221)
Média, todos os doentes	13.1	22.4
95% IC	(10.6, 13.8)	(19.0, 25.2)
Hazard Ratio	0.57 (0.45, 0.72)	
Valor P	p<0.001	
Idade ≥ 75 anos (n = 119)	12.2	23.8
Comorbilidade 0 ou 1 (n = 126)	10.9	23.0
Comorbilidade 2 ou mais (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
Deleção 17p or 11q (n = 90)	7.9	13.6
Com mutação IGHV ($\leq 98\%$) (n= 177)	12.2	30.5
Sem mutação IGHV ($> 98\%$) (n= 227)	11.7	17.3
$\beta 2M \leq 3500 \mu\text{g/l}$ (n= 109)	13.8	25.5
$\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$ (n= 322)	11.6	19.6
ZAP-70 positivo (n= 161)	9.7	17.7
ZAP-70 intermédio (n= 160)	13.6	25.3
ZAP-70 negativo (n= 100)	13.8	25.6
Com mutação IGHV & ZAP-70 negativo (n=60)	10.5	NR
Com mutação IGHV & ZAP-70 positivo (n=35)	7.9	27.2
Sem mutação IGHV & ZAP-70 negativo (n=27)	16.7	16.2
Sem mutação IGHV & ZAP-70 positivo (n=122)	11.2	16.2

Abreviaturas: $\beta 2M$ = Beta-2-microglobulina, CI= intervalo de confiança, CIRS-G= Índice de doenças cumulativas para geriatria, LLC= Leucemia Linfocítica Crónica, CrCl= Depuração de Creatinina, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, IGHV= Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IRC= Independent Review Committee, N= número, NR= Not Reached, PFS= Sobrevivência livre de progressão, ZAP-70= Proteína Cinase 70 associada à cadeia Zeta.

Estão disponíveis dados limitados da população heterogénea não caucasiana e doentes com classificação ECOG PS = 2.

Figura 1. Estimativas Kaplan-Meier do IRC-Avaliação PFS

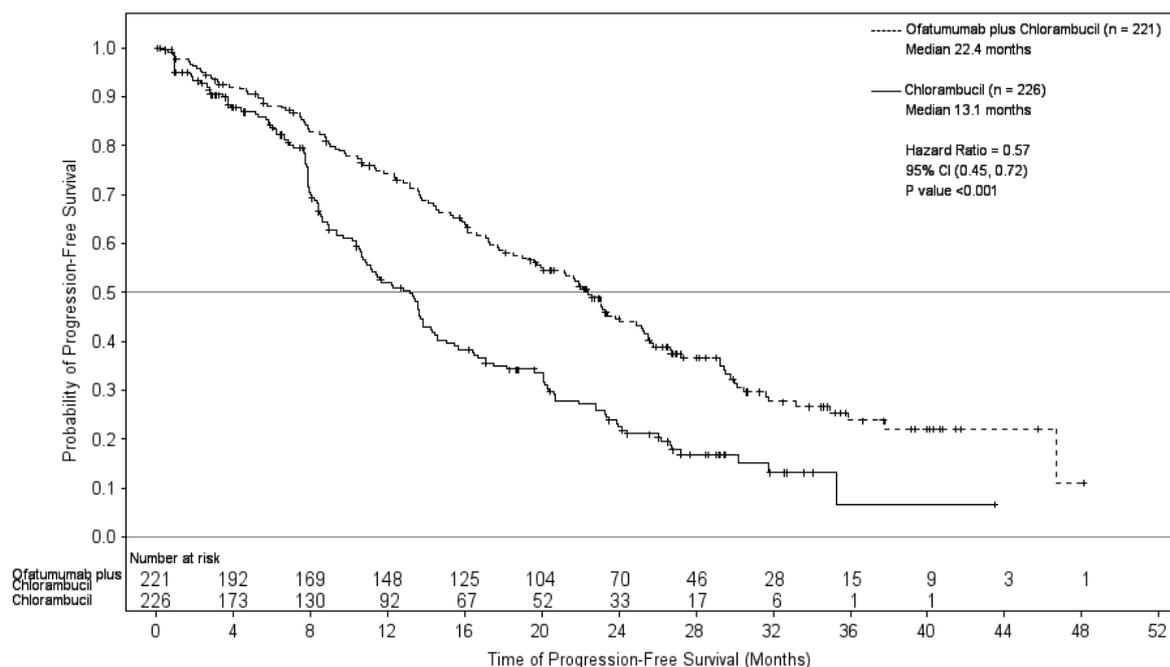


Tabela 2. Resumo dos Resultados Secundários de Arzerra em Associação com Clorambucilo Comparativamente à Monoterapia com Clorambucilo, na LLC sem tratamento prévio.

IRC-Avaliação dos Resultados Secundários	Clorambucilo (N=226)	Arzerra e Clorambucilo (N=221)
ORR (%)	69	82
95% IC	(62.1, 74.6)	(76.7, 87.1)
Valor de p	p<0.001	
RC (%)	1	12
RC com Negatividade MRD (% of RC)	0	37
Duração média da resposta, todos os doentes, meses	13.2	22.1
95% IC	(10.8, 16.4)	(19.1, 24.6)
Valor de P	p<0.001	

Abreviaturas: IC= Intervalo de Confiança, LLC= Leucemia Linfocítica Crónica, RC= Resposta Completa, IRC= Independent Review Committee, MRD= Minimal Residue Disease, N= Número, ORR= Taxa de Resposta Global.

O estudo OMB115991 avaliou a eficácia de Arzerra em associação com bendamustina em 44 doentes com LLC sem tratamento prévio considerados sem indicação para tratamento baseado em fludarabina. Os doentes receberam perfusões intravenosas mensais de Arzerra (Ciclo 1: 300 mg no dia 1 e 1.000 mg no dia 8. Ciclos subsequentes: 1.000 mg no dia 1 a cada 28 dias) em associação com bendamustina intravenosa 90 mg/m² nos dias 1 e 2 a cada 28 dias.

Os doentes receberam tratamento no mínimo durante 3 ciclos e doentes com doença estável ou respondedores, após 3 ciclos, continuaram o tratamento por mais 3 ciclos até um máximo de 6 ciclos. O número médio de ciclos completos pelos doentes foi 6 (dose total de Arzerra de 6.300 mg).

O objetivo final primário foi ORR, avaliada pelo investigador de acordo com as normas orientadoras IWCLL de 2008.

Os resultados deste estudo demonstraram que Arzerra em associação com bendamustina é uma terapêutica efetiva proporcionando uma ORR de 95% (95% IC:85,99) e uma RC de 43%. Mais de metade dos doentes (56%) com RC foram MRD negativos, após conclusão do tratamento em estudo.

Não existem dados que comparem Arzerra em associação com bendamustina ou com clorambucilo *versus* uma terapêutica baseada em rituximab tal como rituximab em associação com clorambucilo. Deste modo, o benefício desta nova associação comparativamente a uma terapêutica baseada em rituximab é desconhecido.

LLC Refratária:

Arzerra foi administrado em monoterapia a 223 doentes com LLC refratária (estudo Hx-CD20-406). A média de idades dos doentes foi de 64 anos (intervalo: 41 a 87 anos), e a maioria eram do sexo masculino (73%) e caucasianos (96%). Os doentes receberam em média 5 tratamentos prévios, incluindo rituximab (57%). Destes 223 doentes, 95 eram refratários à terapêutica de fludarabina e alemtuzumab (definida como falência em atingir no mínimo uma resposta parcial à terapêutica com fludarabina ou alemtuzumab ou progressão da doença até 6 meses após a última dose de fludarabina ou alemtuzumab). Estavam disponíveis dados citogenéticos de base (FISH) de 209 doentes. 36 doentes com cariótipo normal e aberrações cromossômicas em 174 doentes; dos quais, 47 doentes com depleção 17p, 73 doentes com depleção 11q, 23 doentes com trissomia 12q, e 31 doentes com depleção 13q como aberração única.

A ORR foi de 49% nos doentes refratários à fludarabina e alemtuzumab (ver Tabela 3 para um resumo dos dados relativos à eficácia do estudo). Os doentes que receberam tratamento prévio com rituximab, tanto em monoterapia como em associação com outros medicamentos, responderam ao tratamento com ofatumumab com uma taxa semelhante aos que não receberam tratamento prévio com rituximab.

Tabela 3. Resumo da Resposta ao Arzerra em Doentes com LLC Refratária

Parâmetro de avaliação (primário) ¹	Doentes refratários à fludarabina e ao alemtuzumab n = 95
Taxa de resposta global Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95,3% IC (%)	47 (49) 39,60
Taxa de resposta em doentes com tratamento prévio com rituximab Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95% IC (%)	25/56 (45) 31,59
Taxa de resposta em doentes com alterações cromossómicas Depleção 17p Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95% IC Depleção 11q Indivíduos que responderam ao tratamento, n (%) 95% IC	10/27 (37) 19,58 15/32 (47) 29,65
Sobrevivência global mediana Meses 95% IC	13,9 9,9, 18,6
Sobrevivência sem progressão Meses 95% IC	4,6 3,9 6,3
Duração da resposta mediana Meses 95% IC	5,5 3,7, 7,2
Tempo mediano até próximo tratamento de LLC Meses 95% IC	8,5 7,2, 9,9
¹ A resposta global foi avaliada por uma Comissão Independente de Resposta utilizando as normas orientadoras do NCI-WG de 1996 para a LLC.	

Foram também demonstradas melhorias nos componentes dos critérios de resposta do NCIWG. Estes incluem melhorias associadas com sintomas constitucionais, linfadenopatia, organomegália, ou citopenias (ver Tabela 4).

Tabela 4. Resumo da Melhoria Clínica com a Duração Mínima de 2 Meses em Doentes Refratários com Anomalias de Base

Parâmetro de avaliação de eficácia ou parâmetro hematológico ^a	Doentes com benefícios/ Doentes com anomalias de base (%)
	Doentes refratários à fludarabina e ao alemtuzumab
Contagem de linfócitos	
Diminuição $\geq 50\%$	49/71 (69)
Normalização ($\leq 4 \times 10^9/l$)	36/71 (51)
Resolução completa de sintomas constitucionais ^b	21/47 (45)
Linfadenopatia ^c	
Melhora $\geq 50\%$	51/88 (58)
Resolução completa	17/88 (19)
Esplenomegália	
Melhora $\geq 50\%$	27/47 (57)
Resolução completa	23/47 (49)
Hepatomegália	
Melhora $\geq 50\%$	14/24 (58)
Resolução completa	11/24 (46)
Hemoglobina inicial < 11 g/dl até > 11 g/dl pós inicial	12/49 (24)
Contagem inicial de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ até $> 100 \times 10^9/l$ pós inicial	19/50 (38)
Neutrófilos de base $< 1 \times 10^9/l$ até $\geq 1,5 \times 10^9/l$	1/17 (6)
^a Exclui consultas a partir da data da primeira transfusão, tratamento com eritropoetina ou tratamento com fatores de crescimento. Nos doentes sem dados de base, os dados da última triagem foram considerados os dados de base. ^b A resolução completa de sintomas constitucionais (febre, suores noturnos, fadiga, perda de peso) definida como a presença de qualquer sintoma no início, seguida da não apresentação de sintomas. ^c Linfadenopatia medida pela soma de produtos de maior diâmetro (SPD) conforme avaliação no exame físico.	

Arzerra também foi administrado a um grupo de doentes (n=112) com linfadenopatia extensa (*bulky*) (definida como no mínimo um nódulo linfático > 5 cm) que eram também refratários à fludarabina. A ORR neste grupo foi de 43% (IC 95,3%: 33, 53). A mediana da sobrevivência livre de progressão foi 5,5 meses (IC 95%: 4,6, 6,4) e a mediana da sobrevivência global foi 17,4 meses (IC 95%: 15,0, 24,0). A taxa de resposta nos doentes com terapêutica prévia de rituximab foi 38% (IC 95%: 23, 61). Estes doentes também demonstraram uma melhoria clínica, no que respeita aos parâmetros de eficácia e hematológicos descritos acima, comparável à dos doentes refratários a ambos os medicamentos: fludarabina e alemtuzumab.

Um outro grupo de doentes (n=16) intolerantes/não elegíveis para o tratamento com fludarabina e/ou intolerantes ao alemtuzumab foram tratados com Arzerra. A resposta global neste grupo foi 63% (IC 95,3%: 35, 85).

Foi realizado um estudo aberto, randomizado, em dois grupos (OMB114242) de doentes com LLC extensa (bulky) refratária à fludarabina que falharam pelo menos 2 tratamentos anteriores (n=122) comparando Arzerra em monoterapia (n=79) com o tratamento de escolha do médico (n=43). Não houve diferença estatisticamente significativa no parâmetro primário de PFS avaliado pelo IRC (5,4 vs 3,6 meses, HR=0,79, p=0,27). A PFS do grupo que recebeu Arzerra em monoterapia foi comparável aos resultados observados em Arzerra em monoterapia no estudo Hx-CD20-406.

Foi realizado um estudo (Hx-CD20-402) de determinação de dose em 33 doentes com LLC recidivante ou refratária. A idade média dos doentes era 61 anos (intervalo: 27 a 82 anos), a maioria eram do sexo masculino (58%), e eram todos caucasianos. O tratamento com ofatumumab (administrado em 4 perfusões uma vez por semana), levou a uma taxa de resposta objetiva de 50% no grupo de dose mais elevada (1ª dose: 500 mg; 2ª, 3ª e 4ª dose: 2.000 mg) e incluiu 12 remissões parciais e uma remissão nodular parcial. No grupo de dose mais elevada, o tempo médio de progressão foi de 15,6 semanas (95% IC: 15-22,6) na análise completa da população, e de 23 semanas (IC: 20-31,4) nos indivíduos que responderam ao tratamento. A duração da resposta foi de 16 semanas (IC: 13,3-19) e o tempo para o tratamento seguinte de LLC foi de 52,4 semanas (IC: 36,9 – não estimado).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Arzerra em todos os sub-grupos da população pediátrica na Leucemia Linfocítica Crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ofatumumab é administrado por perfusão intravenosa; assim, a absorção não é aplicável. As concentrações séricas máximas de ofatumumab foram geralmente observadas após ou pouco depois do final da perfusão. Estavam disponíveis dados farmacocinéticos de 215 doentes com LLC refratária. A média geométrica do valor de C_{max} foi de 61 µg/ml após a primeira perfusão (300 mg); após a oitava perfusão semanal (sétima perfusão de 2.000 mg), a média geométrica do valor de C_{max} foi de 1.391 µg/ml e a média geométrica do valor de $AUC_{(0-\infty)}$ foi de 463.418 µ.h/ml; após a décima segunda perfusão (quatro perfusões mensais; 2.000 mg), a média geométrica do valor de C_{max} foi de 827 µg/ml e a média geométrica do valor de $AUC_{(0-\infty)}$ foi de 203.536 µ.h/ml. Em doentes com LCC sem tratamento prévio a receber ofatumumab e clorambucilo, os valores da média geométrica de C_{max} depois da primeira perfusão (300 mg), depois de 1.000 mg de perfusão no dia 8, e depois de 1.000 mg de perfusão no quarto ciclo mensal foram 52 µ/ml, 241 µ/ml, e 285 µ/ml, respetivamente; o valor da média geométrica de $AUC_{(0-t)}$ no quarto ciclo foi 65.100 µ.h/ml.

Distribuição

O ofatumumab tem um pequeno volume de distribuição, com um valor médio de V_{ss} entre 1,7 a 5,1 l, em todos os estudos, níveis de dose e número de perfusões.

Biotransformação

O ofatumumab é uma proteína cuja via metabólica esperada é a degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por enzimas proteólíticas ubiQUITÁRIAS. Não foram realizados estudos clássicos de metabolização.

Eliminação

O ofatumumab é eliminado por duas vias: uma via independente do alvo como outras moléculas IgG e uma via mediada pelo alvo que está relacionada com a ligação às células B. Houve uma depleção rápida e substancial de células B CD20⁺ após a primeira perfusão de ofatumumab, levando a uma redução do número de células CD20⁺ disponíveis para a ligação com o anticorpo em perfusões seguintes. Como resultado, os valores de depuração do ofatumumab foram inferiores e os valores de $t_{1/2}$ foram significativamente mais elevados após as últimas perfusões do que após a perfusão inicial; durante as perfusões semanais repetidas, os valores de AUC e C_{max} de ofatumumab aumentaram mais do que a acumulação esperada, com base nos dados da primeira perfusão.

Nos estudos em doentes com LLC recidivante ou refratária, os valores da média geométrica para a depuração da creatinina e $t_{1/2}$ foram de 64 ml/h (intervalo entre 4,3-1.122 ml/h) e de 1,3 dias (intervalo entre 0,2-6,0 dias) após a primeira perfusão, de 8,5 ml/h (intervalo entre 1,3-41,5 ml/h) e de 11,5 dias (intervalo entre 2,3-30,6 dias) após a quarta perfusão, de 11,7 ml/h (intervalo entre 3,9-54,2 ml/h) e de 13,6 dias (intervalo entre 2,4-36,0 dias) após a oitava perfusão, e de 12,1 ml/h (intervalo entre 3,0-23,3 ml/h) e de 11,5 dias (intervalo entre 1,8-36,4 dias) após a décima segunda perfusão.

Em doentes com LCC sem tratamento prévio a receber ofatumumab e clorambucilo, os valores da média geométrica de CL e $t^{1/2}$ foram 15,4 ml/h (intervalo 4,1-146 ml/h) e 18,5 dias (intervalo 2,7-82,6 dias) após a quarta perfusão.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

A idade não foi um fator significativo na farmacocinética do ofatumumab numa análise da farmacocinética populacional num estudo cruzado com doentes de idades compreendidas entre os 21 e os 87 anos.

Crianças e adolescentes

Não existem dados sobre a farmacocinética em doentes pediátricos.

Género

Numa análise populacional de um estudo cruzado, o género tem um efeito modesto (12%) no volume de distribuição central do ofatumumab, com valores de AUC e C_{max} mais elevados em doentes do sexo feminino (48% dos doentes nesta análise eram do sexo masculino e 52% do sexo feminino); estes efeitos não são considerados clinicamente relevantes e não se recomenda um ajuste da dose.

Compromisso renal

O valor inicial da depuração da creatinina não foi considerado um fator significativo na farmacocinética do ofatumumab numa análise populacional de um estudo cruzado em doentes com valores de depuração da creatinina com intervalos entre 26 e 287 ml/min. Não é recomendado o ajuste da dose no compromisso renal ligeiro a moderado (depuração plasmática da creatinina >30 ml/min). Os dados de farmacocinética em doentes com compromisso renal grave (depuração plasmática da creatinina <30 ml/min) são limitados.

Afeção hepática

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito da afeção hepática. As moléculas IgG1 como o ofatumumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas ubiquoteárias, que não são restritas do tecido hepático; assim, alterações na função hepática não são suscetíveis de ter qualquer efeito na eliminação do ofatumumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa depleção esperada de tecido linfóide periférico e contagem de células B, sem resultado toxicológico associado. Como previsto, foi observada uma diminuição na resposta imune humoral de IgG à hemocianina de *keyhole limpet*, mas não houve efeitos nas respostas de hipersensibilidade retardada. Em alguns animais, ocorreu um aumento da destruição de glóbulos vermelhos, presumidamente como resultado dos anticorpos antifármaco de macaco que revestiam os glóbulos vermelhos. Um correspondente aumento nas contagem de reticulócitos observado nesses macacos foi indicativo de uma resposta regenerativa da medula óssea.

A administração intravenosa de ofatumumab a macacas *cynomolgus* grávidas, numa dose de 100 mg/kg uma vez por semana nos dias 20 a 50 de gestação, não demonstrou toxicidade materna ou fetal ou teratogenicidade. No dia 100 de gestação, a depleção de células B relacionada com a atividade farmacológica de ofatumumab, foi observada no sangue do cordão umbilical fetal e em tecidos esplênicos fetais. Não foram realizados estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal. A recuperação pós-natal não foi, portanto, demonstrada.

Como o ofatumumab é um anticorpo monoclonal, não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Arginina
Acetato de sódio (E262)
Cloreto de sódio
Polissorbato 80 (E433)
Edetato dissódico (E386)
Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis

3 anos.

Perfusão diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física, após abertura, até 48 horas à temperatura ambiente (menos de 25°C).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas a 2-8°C, exceto se a reconstituição/diluição tiver ocorrido em condições controladas e assépticas validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I com rolha de borracha bromobutílica sem látex e selo de segurança de alumínio, contendo 50 ml de concentrado para solução para perfusão.

Arzerra está disponível em embalagem com 1 frasco para injetáveis e é fornecido com dois conjuntos de extensão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Arzerra concentrado para solução para perfusão não contém conservantes; assim a diluição deve ser efetuada sob condições assépticas. A solução para perfusão diluída deve ser utilizada até 24 horas após preparação. Qualquer solução remanescente não utilizada após esse tempo, deve ser eliminada.

- Antes de diluir Arzerra

Verifique o concentrado de Arzerra quanto à presença de partículas e coloração antes da diluição. O ofatumumab deve ser uma solução incolor a amarela pálida. Não utilize o concentrado de Arzerra se houver coloração.

Não agite o frasco para injetáveis de ofatumumab nesta inspeção.

O concentrado poderá conter uma pequena quantidade de partículas visíveis. Os filtros fornecidos como parte do conjunto de extensão removerão estas partículas.

- Como diluir a solução para perfusão

O concentrado de Arzerra deve ser diluído em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração, usando uma técnica asséptica.

Dose de 1.000 mg – Utilize 1 frasco para injetável (50 ml no total, 50 ml por frasco):

- Retirar e eliminar 50 ml de um saco de 1.000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- Retirar 50 ml de ofatumumab do frasco para injetável e injetar no saco de 1.000 ml
- Não agitar, misturar a solução diluída com uma inversão ligeira.

Dose de 2.000 mg – Utilize 2 frascos para injetáveis (100 ml no total, 50 ml por frasco)

- Retirar e eliminar 100 ml de um saco de 1.000 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis;
- Retirar 50 ml de ofatumumab de cada um dos 2 frascos e injetar no saco de 1.000 ml;
- Não agitar, misturar a solução diluída por inversão suave.

- Como administrar a solução diluída

Arzerra não deve ser administrada por injeção intravenosa rápida ou bólus. Administrar utilizando uma bomba de perfusão intravenosa, utilizando o filtro de 0,2 micron fornecido no conjunto de extensão. O filtro deve ser utilizado durante toda a perfusão.

A perfusão deve estar completa até 24 horas após a preparação. Rejeitar qualquer solução não utilizada após esse período.

Arzerra não deve ser administrada como perfusão, nem deve ser misturado com outros medicamentos ou soluções intravenosas. Lave a via de administração (linha) com solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes e após a administração de ofatumumab.

LLC sem tratamento prévio

Para a primeira perfusão, administrar durante 4,5 horas (ver secção 4.2), através de uma linha periférica ou cateter de longa duração, de acordo com o esquema seguinte:

1ª Perfusão: esquema

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

Se a primeira perfusão decorreu sem reações adversas graves, as perfusões seguintes (2-13) de 1.000 mg devem ser administradas durante 4 horas (ver secção 4.2) através de uma linha periférica ou cateter de longa duração, de acordo com o esquema seguinte:

2ª a 13ª Perfusão: esquema

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

LLC refratária

Para a primeira e segunda perfusão, administrar durante mais de 6,5 horas (ver secção 4.2), através de uma veia periférica ou de um cateter, de acordo com o esquema seguinte:

1ª e 2ª Perfusão: esquema

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

Se a segunda perfusão foi concluída sem uma reação adversa grave, as restantes perfusões (3-12) devem ser administradas durante 4 horas (ver secção 4.2), através de uma veia periférica ou de um cateter, de acordo com o esquema seguinte:

Perfusões 3 a 12: esquema

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

No caso de se observar qualquer reação adversa, a velocidade de perfusão deve ser diminuída (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/625/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado; 19/04/2010
Data da última Renovação: 16/01/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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
D-90429 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

Se as datas de submissão de um PSUR e da atualização de um PGR coincidirem, ambos podem ser submetidos ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão
Ofatumumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 20 mg de ofatumumab.
Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de ofatumumab em 5 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Arginina, acetato de sódio (E262), cloreto de sódio, polissorbato 80 (E433), edetato dissódico (E386), ácido clorídrico (E507), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

100 mg/5 ml

3 frascos para injetáveis
2 conjuntos de extensão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/625/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Arzerra 100 mg concentrado estéril
Ofatumumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arzerra 1.000 mg concentrado para solução para perfusão
Ofatumumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 20 mg de ofatumumab.
Cada frasco para injetáveis contém 1.000 mg de ofatumumab em 50 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Arginina, acetato de sódio (E262), cloreto de sódio, polissorbato 80 (E433), edetato dissódico (E386), ácido clorídrico (E507), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

1.000 mg/50 ml

1 frasco para injetáveis
2 conjuntos de extensão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/625/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Arzerra 1.000 mg concentrado estéril
Ofatumumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1.000 mg/50 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão Arzerra 1.000 mg concentrado para solução para perfusão

Ofatumumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Arzerra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Arzerra
3. Como utilizar Arzerra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Arzerra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Arzerra e para que é utilizado

Arzerra contém *ofatumumab*, que pertence ao grupo de medicamentos chamados *anticorpos monoclonais*.

Arzerra é utilizado para o tratamento da leucemia linfocítica crónica (LLC). A LLC é um tipo de cancro do sangue que afeta um tipo de células sanguíneas brancas chamadas *linfócitos*. Os linfócitos multiplicam-se muito depressa e têm uma vida demasiado longa, por isso há muitos em circulação no sangue. A doença pode também afetar outros órgãos no corpo. O anticorpo presente em Arzerra reconhece uma substância à superfície do linfócito causando-lhe a morte.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Arzerra

Não utilize Arzerra

- **se tem alergia** (hipersensibilidade) ao ofatumumab ou a qualquer outro componente de Arzerra (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”)
- **Fale com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.
- **O seu médico pode avaliar a quantidade de sais no seu sangue**, tais como magnésio e potássio (eletrólitos) antes e durante o seu tratamento com Arzerra. O seu médico pode tratá-lo para desequilíbrios destes sais.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Arzerra

- se já teve **problemas no coração (cardíacos)**,
 - se tem **doença nos pulmões (doença pulmonar)**,
- **Confirme com o seu médico** se pensa que algum destes se aplica a si. Poderá necessitar de mais consultas enquanto estiver a ser tratado com Arzerra.

Vacinação e Arzerra

Se for vacinado informe o seu médico, ou o profissional que irá administrar a vacina, que está a ser tratado com Arzerra. A sua resposta à vacina poderá ser enfraquecida e poderá não ficar completamente protegido.

Hepatite B

Antes de iniciar o tratamento com Arzerra, deve ser testado para a Hepatite B (uma doença do fígado). Se já teve Hepatite B, Arzerra pode fazer com que a sua hepatite B fique novamente ativa. O seu médico pode tratá-lo com um medicamento antiviral adequado para ajudar a prevenir esta situação.

Se tem ou já teve Hepatite B, **informe o seu médico antes de lhe ser administrado Arzerra.**

Reações à perfusão

Medicamentos deste tipo (*anticorpos monoclonais*) podem causar reações à perfusão quando são injetados no organismo. Ser-lhe-ão administrados medicamentos como anti-histamínicos, corticosteroides e analgésicos para ajudar a diminuir qualquer reação. Ver também Secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.

Se pensa que teve anteriormente uma reação semelhante, **informe o seu médico antes de lhe ser administrado Arzerra.**

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma doença cerebral grave e fatal, tem vindo a ser notificada com medicamentos como o Arzerra. **Informe o seu médico imediatamente** se tiver perda de memória, dificuldade em pensar, dificuldade em andar ou perda de visão. Se tiver estes sintomas antes do tratamento com Arzerra, **informe o seu médico imediatamente** se ocorrer alterações nos sintomas.

Crianças e adolescentes

Desconhece-se o efeito de Arzerra em crianças e adolescentes. Assim, não se recomenda a utilização de Arzerra em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Arzerra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. O que inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Arzerra não é recomendado durante a gravidez. Não existe informação sobre a segurança de Arzerra em grávidas.

- **Informe o seu médico se está grávida** ou a planear engravidar. O seu médico avaliará os benefícios para si e o risco para o seu bebé de tomar Arzerra enquanto estiver grávida.
- **Utilize um método fiável de contraceção** para evitar engravidar enquanto estiver a ser tratada com Arzerra, e **até 12 meses** após o último tratamento.
- **Se ficar grávida durante o tratamento com Arzerra,** informe o seu médico.

Não se sabe se os componentes de Arzerra são excretados no leite materno. **A amamentação não é recomendada** durante o tratamento com Arzerra e **até 12 meses** após a última vez que foi tratada com Arzerra.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que os possíveis efeitos secundários associados a Arzerra afetem a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Arzerra contém sódio

Arzerra contém 34,8 mg de sódio em cada dose de 300 mg, 116 mg sódio em cada dose de 1.000 mg e 232 mg de sódio em cada dose de 2.000 mg. É necessário que tenha em conta este facto se está a fazer uma dieta controlada em sódio.

3. Como utilizar Arzerra

Se tiver qualquer dúvida sobre a utilização de Arzerra, fale com o médico que lhe está a administrar a perfusão.

A dose habitual

A dose habitual de Arzerra para a primeira perfusão é 300 mg. Esta dose será aumentada, geralmente 1.000 mg ou 2.000 mg, nas restantes perfusões.

Como é administrado

Arzerra é administrado por uma veia (*intravenoso*) como uma perfusão (gota a gota) durante várias horas.

Se não tiver sido previamente tratado para a LLC vai ter um máximo de 13 perfusões. Será administrada uma perfusão seguida por uma segunda perfusão 7 dias depois. As restantes perfusões serão então dadas uma vez por mês até aos 11 meses.

Se já foi tratado previamente para LLC terá geralmente um esquema de 12 perfusões. Será administrada uma perfusão uma vez por semana durante oito semanas, seguida por um período de quatro a cinco semanas de intervalo. As restantes perfusões serão administradas uma vez por mês durante quatro meses.

Medicamentos administrados antes de cada perfusão

Antes de cada perfusão de Arzerra, ser-lhe-á administrado **pré-medicação** – medicamentos que ajudam a diminuir as reações à perfusão. Estes podem incluir anti-histamínicos, corticosteroides e analgésicos. Será acompanhado de perto e se tiver quaisquer reações serão tratadas.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Reações à perfusão

Medicamentos deste tipo (anticorpos monoclonais) podem causar reações à perfusão, as quais, por vezes, graves, e poderão causar morte. A probabilidade de ocorrência é maior durante o primeiro tratamento.

Sintomas muito frequentes de uma reação à perfusão (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Sentir-se enjoado (*náuseas*)
- Febre
- Erupção cutânea

Sintomas frequentes de uma reação à perfusão (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- reações alérgicas, por vezes graves com inchaço da cara ou boca causando dificuldade em respirar (reações anafilactóides)
- dificuldade em respirar, falta de ar, aperto no peito, tosse
- tensão arterial baixa (pode causar tonturas ao levantar-se)
- vermelhidão
- transpiração excessiva
- agitação ou tremores
- batimento cardíaco rápido
- diarreia
- dores nas costas
- tensão arterial elevada
- comichão, erupção cutânea (urticária)
- dor ou irritação na garganta
- falta de energia
- nariz entupido.

Sintomas pouco frequentes de uma reação à perfusão (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- líquido nos pulmões (edema pulmonar) causando falta de ar.
- Batimento cardíaco lento

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer destes sintomas.

Efeitos secundários muito frequentes

Podem afetar **mais do que 1 em cada 10 pessoas:**

- infeções dos pulmões ou vias respiratórias (trato respiratório) como pneumonia
- infeções nos ouvidos, nariz ou garganta.

Efeitos secundários muito frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue:

- baixos níveis de glóbulos brancos (*neutropenia*)
- baixos níveis de glóbulos vermelhos (anemia).

Efeitos secundários frequentes

Podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas:**

- febre devido a uma infeção e baixos níveis de glóbulos brancos
- infeções no sangue
- infeções do trato urinário
- zona
- herpes labial.

Efeito secundário frequente que pode aparecer nas análises ao sangue:

- níveis baixos de plaquetas no sangue (células que ajudam o sangue a coagular).

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar **até 1 em cada 100 pessoas**

- obstrução (entupimento) no intestino, que poderá sentir como dor no estômago
→ Se tiver dor de estômago persistente, consulte o seu médico assim que possível.
- Aumento do potássio, fosfato e ácido úrico no sangue com possíveis problemas renais consequentes (*síndrome de lise tumoral*)

Os sintomas desta situação incluem:

- Produção de menos urina que o normal
 - Espasmos (contracturas) musculares
- Se tiver estes sintomas, **contacte o seu médico assim que possível**

Efeitos secundários pouco frequentes que podem aparecer nas suas análises ao sangue:

- problemas na coagulação sanguínea
- falência da medula óssea em produzir células sanguíneas vermelhas e brancas suficientes

Efeitos secundários raros

Podem afetar **até 1 em cada 1000 pessoas**

- Infecção ou reativação do vírus da hepatite B

Se tiver efeitos secundários

- **Informe o seu médico ou enfermeiro** se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Arzerra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conserve a solução para perfusão diluída entre 2°C e 8°C e utilize dentro de 24 horas. Qualquer solução para perfusão não utilizada deve ser eliminada 24 horas após preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Arzerra

- A substância ativa é o ofatumumab. Um ml de concentrado contém 20 mg de ofatumumab.
- Os outros componentes são arginina, acetato de sódio (E262), cloreto de sódio, polissorbato 80 (E433), edetato dissódico (E386), ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Arzerra e conteúdo da embalagem

Arzerra é um concentrado para solução para perfusão incolor a amarelo pálido.

Arzerra 100 mg está disponível em embalagem com 3 frascos para injetáveis e dois conjuntos de extensão. Cada frasco para injetáveis de vidro é fechado com uma rolha de borracha sem látex e um selo de segurança de alumínio, e contém 5 ml de concentrado (100 mg de ofatumumab).

Arzerra 1.000 mg está disponível em embalagem com 1 frasco para injetáveis e dois conjuntos de extensão. Cada frasco de vidro é fechado com uma rolha de borracha sem látex e um selo de segurança de alumínio, e contém 50 ml de concentrado (1.000 mg de ofatumumab).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, DL 12 8DT, Reino Unido.

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuremberga, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

1) Antes de diluir Arzerra

Verifique o concentrado de Arzerra quanto a partículas e coloração antes da diluição.

O ofatumumab deve ser uma solução incolor a amarela pálida. **Não utilize** o concentrado de Arzerra se houver descoloração.

Não agite o frasco para injetáveis de ofatumumab durante esta inspeção.

O concentrado pode conter uma pequena quantidade de partículas visíveis. Os filtros fornecidos como parte do conjunto de extensão irão remover essas partículas.

2) Como diluir a solução para perfusão

O concentrado de Arzerra deve ser diluído numa solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração, utilizando uma técnica asséptica.

Dose de 300 mg – Utilize 3 frascos para injetáveis x 100 mg/5 ml (15 ml no total, 5 ml por frasco):

- Retirar e eliminar 15 ml de um saco de 1.000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- Retirar 5 ml de ofatumumab de cada um dos 3 frascos para injetáveis x 100 mg e injetar no saco de 1.000 ml
- **Não agitar**, misturar a solução diluída **com uma inversão ligeira**.

Dose de 1.000 mg – Utilize 1 frasco para injetável x 1.000 mg/50 ml (50 ml no total, 50 ml por frasco):

- Retirar e eliminar 50 ml de um saco de 1.000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- Retirar 50 ml de ofatumumab do frasco para injetável de 1.000 mg e injetar no saco de 1.000 ml
- **Não agitar**, misturar a solução diluída **com uma inversão ligeira**.

Dose de 2.000 mg – Utilize 2 frascos para injetáveis x 1.000 mg/50 ml (100 ml no total, 50 ml por frasco):

- Retirar e eliminar 100 ml de um saco de 1.000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- Retirar 50 ml de ofatumumab de cada um dos 2 frascos para injetáveis x 1.000 mg e injetar no saco de 1.000 ml
- **Não agitar**, misturar a solução diluída **com uma inversão ligeira**.

3) Como administrar a solução diluída

Arzerra não deve ser administrado por via intravenosa rápida ou bólus. Administrar utilizando uma bomba de perfusão intravenosa, utilizando o filtro de linha de 0,2 micron fornecido no conjunto de extensão. O filtro de linha deve ser utilizado durante toda a perfusão.

A perfusão deve ser concluída no prazo de 24 horas após a preparação. Rejeitar qualquer solução não utilizada após esse tempo.

Arzerra não deve ser misturado com, ou administrado como uma perfusão com outros medicamentos ou soluções intravenosas. Limpe a veia de administração (linha) de perfusão antes e depois da administração de ofatumumab com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

LLC sem tratamento prévio:

Para a primeira perfusão, administrar durante 4,5 horas (ver secção 4.2 do RCM), através de uma linha periférica ou cateter de longa duração, de acordo com o esquema seguinte:

1ª perfusão: esquema

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

Se a primeira perfusão decorreu sem reações adversas graves, as perfusões seguintes (2-13) de 1.000 mg devem ser administradas durante 4 horas (ver secção 4.2 do RCM) através de uma linha periférica ou cateter de longa duração, de acordo com o esquema seguinte:

2ª a 13ª Perfusão: esquema

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

LLC refratária **Na primeira e segunda perfusão**, administrar durante 6,5 horas (ver secção 4.2 do RCM), através de uma veia periférica ou de um catéter, de acordo com o esquema seguinte:

1ª e 2ª perfusões: esquema

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

Se a segunda perfusão foi concluída sem qualquer reação adversa grave, as restantes perfusões (3-12) devem ser administradas durante 4 horas (ver secção 4.2 do RCM), através de uma veia periférica ou de um catéter, de acordo com o esquema seguinte:

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

No caso de se observar qualquer reação adversa, as velocidades de perfusão devem ser diminuídas, de acordo com a secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.