

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão
Arzerra 1000 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 20 mg de ofatumumab.

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão

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

Arzerra 1000 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 1000 mg de ofatumumab em 50 ml.

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

Excipiente 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 1000 mg e 232 mg de sódio por cada dose de 2000 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 adultos 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 recidivante

Arzerra é indicado em associação com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de doentes adultos com LLC recidivante.

Ver secção 5.1 para mais informação.

LLC refratária

Arzerra é indicado para o tratamento da LLC em doentes adultos 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 relacionadas com a perfusão, incluindo síndrome de libertação de citocinas, particularmente durante a primeira perfusão.

Pré-medicação

Os doentes devem receber os seguintes medicamentos pré-medicação 30 minutos a 2 horas antes de cada perfusão com Arzerra de acordo com os seguintes esquemas posológicos:

Esquema de pré-medicação para Arzerra

	LLC sem tratamento prévio ou LLC recidivante		LLC refratária			
Número de perfusões	1 e 2	3 a n*	1 e 2	3 a 8	9	10 a 12
Corticosteroide intravenoso (prednisolona ou equivalente)	50 mg	0 a 50 mg**	100 mg	0 a 100 mg**	100 mg	50 a 100 mg***
Paracetamol oral (acetaminofeno)	1000 mg					
Anti-histamínico oral ou intravenoso	Difenidramina 50 mg ou cetirizina 10 mg (ou equivalente)					
*Até 13 perfusões em LLC não tratada previamente; até 7 perfusões em LLC recidivante **Corticosteroide pode ser reduzido ou omitido em perfusões seguintes de acordo com a prescrição médica, se nenhuma reação adversa medicamentosa (RAM) grave relacionada com a perfusão tiver ocorrido com a perfusão(ões) anterior(es). ***Corticosteroide pode ser reduzido em perfusões seguintes de acordo com a prescrição médica, se nenhuma RAM grave relacionada com a perfusão tiver ocorrido com perfusão(ões) anterior(es).						

Posologia

LLC sem tratamento prévio

Na LLC sem tratamento prévio, a dose recomendada e o esquema posológico correspondem a:

- Ciclo 1: 300 mg no primeiro dia, seguido, após uma semana, de 1000 mg no oitavo dia
- Ciclos seguintes (até à melhor resposta ou a um máximo de 12 ciclos): 1000 mg no dia 1 a cada 28 dias.

Cada ciclo dura 28 dias e é contabilizado a partir do dia 1 do ciclo.

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

LLC recidivante

Na LLC recidivante, a dose recomendada e o esquema posológico correspondem a:

- Ciclo 1: 300 mg no primeiro dia, seguido, após uma semana, de 1000 mg no oitavo dia
- Ciclos seguintes (até um máximo de 6 ciclos no total): 1000 mg no primeiro dia a cada 28 dias.

Cada ciclo dura 28 dias e é contabilizado a partir do primeiro dia do ciclo.

LLC sem tratamento prévio e LLC recidivante

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). Se durante a perfusão for observada uma RAM relacionada com a perfusão, ver secção abaixo “Modificação de dose e reinício da terapêutica após RAM relacionadas com a perfusão”.

Perfusões seguintes

Se a(s) perfusão(ões) anterior(es) tiver sido concluída sem RAM 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). Se durante a perfusão for observada uma RAM relacionada com a perfusão, ver secção abaixo “Modificação de dose e reinício da terapêutica após RAM relacionadas com a perfusão”.

“Modificação de dose e reinício da terapêutica após RAM relacionadas com a perfusão”

Na eventualidade de uma RAM ligeira a moderada, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada com metade da taxa de perfusão aquando da interrupção assim que a condição do doente for estável. Se a taxa de perfusão não tiver sido aumentada desde a taxa inicial de 12 ml/hora antes da interrupção devido a uma RAM a perfusão deve ser reiniciada a 12 ml/hora, a velocidade de perfusão inicial padrão inicial. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, o critério do médico e a tolerância do doente (não exceder a duplicação da velocidade a cada 30 minutos).

Na eventualidade de uma RAM grave, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada a 12 ml/hora quando a condição do doente for estável. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, o critério do médico e a tolerância do doente (não excedendo o aumento da velocidade a cada 30 minutos).

Arzerra deve ser interrompido permanentemente em doentes que desenvolvam uma reação anafilática ao medicamento.

LLC refratária

A dose recomendada e o esquema posológico são 12 doses administradas da seguinte forma:

- 300 mg no dia 1 seguido, após 1 semana, por
- 2000 mg por semana para 7 doses (perfusões 2 a 8) seguido, após 4-5 semanas, por
- 2000 mg a cada 28 dias para 4 doses (perfusões 9 a 12)

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). Se durante a perfusão for observada uma RAM relacionada com a perfusão, ver secção abaixo “Modificação de dose e reinício da terapêutica após RAM relacionadas com a perfusão”.

Perfusões seguintes

Se a(s) perfusão(ões) anterior(es) tiver sido concluída sem RAM 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). Se durante a perfusão for observada uma RAM relacionada com a perfusão, ver secção abaixo “Modificação de dose e reinício da terapêutica após RAM relacionadas com a perfusão”.

Modificação da dose e reinício da terapêutica após RAM relacionadas com a perfusão

Na eventualidade de uma RAM ligeira ou moderada, a perfusão deverá ser interrompida e reiniciada com metade da velocidade de perfusão no momento da interrupção, assim que 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, a prescrição médica e a tolerância do doente (não exceder duplicação da velocidade a cada 30 minutos).

Na eventualidade de uma RAM grave, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada a 12 ml/hora, assim que a condição do doente estiver estável. A velocidade de perfusão pode continuar a ser aumentada de acordo com os procedimentos padrão, com a prescrição médica e com a tolerância do doente (não exceder o aumento da velocidade a cada 30 minutos).

Arzerra deve ser interrompido permanentemente em doentes que desenvolvam uma reação anafilática ao medicamento.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Arzerra em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Arzerra não é, portanto, recomendado para utilização nesta população de doentes.

Doentes idosos

Não se observaram diferenças substanciais relacionadas com a idade na segurança e eficácia (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 relacionadas com a perfusão

O ofatumumab intravenoso tem sido associado a reações relacionadas com a perfusão. Estas reações podem resultar na interrupção temporária do tratamento ou na sua paragem. A pré-medicação atenua as reações relacionadas com a perfusão mas estas poderão ocorrer mesmo assim, predominantemente durante a primeira perfusão. As reações relacionadas com a 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. Na eventualidade de reações graves relacionadas com a perfusão, deve interromper-se imediatamente a perfusão de Arzerra e instituir-se tratamento sintomático (ver secção 4.2).

Se ocorrer uma reação anafilática, o Arzerra deve ser descontinuado imediata e permanentemente e deve ser iniciado tratamento médico adequado.

As reações relacionadas com a perfusão ocorrem predominantemente durante a primeira 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 Arzerra.

Síndrome de lise tumoral

Em doentes com LLC, poderá ocorrer o síndrome de lise tumoral (SLT) com a utilização de Arzerra. 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 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) que resultam na 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 Arzerra.

Hepatite B

Em doentes em tratamento com medicamentos classificados como anticorpos citolíticos direcionados para CD20, incluindo Arzerra, ocorreu infecção 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 infecção 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 infecção por VHB por medição de HBsAg e anti-HBc. Em doentes que mostrem evidência de infecção 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 infecção por hepatite B (HBsAg positivo) até que a infecção seja adequadamente tratada.

Doentes com evidência de infecção 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 desenvolveram 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 Arzerra 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 1000 mg e 232 mg de sódio por cada dose de 2000 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. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre ofatumumab e fludarabina, ciclofosfamida, bendamustina, 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

Mulheres com potencial pra engravidar

Uma vez que o ofatumumab pode causar depleção fetal de células B, tem de ser utilizada uma contraceção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com Arzerra e no mínimo durante 12 meses após a última dose de Arzerra. Após este período, o planeamento de uma gravidez em relação à doença subjacente, deve ser avaliado pelo médico assistente.

Gravidez

O ofatumumab pode causar depleção fetal das células B com base nos resultados em estudos em animais e no seu mecanismo de ação (ver secção 5.1).

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas que informem um risco associado ao produto. Não foi observada teratogenicidade ou toxicidade materna num estudo de reprodução animal com administração de ofatumumab em macacas grávidas (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.

Deve ser evitada a administração de vacinas vivas em recém-nascidos e crianças expostas a ofatumumab *in utero* até ocorrer a recuperação das células B (ver secções 4.4 e 4.5).

Amamentação

Desconhece-se se o Arzerra 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 Arzerra 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 é baseado em dados de 1.168 doentes em ensaios clínicos na LLC (ver secção 5.1). Inclui 643 doentes tratados com ofatumumab em monoterapia (em doentes com recaídas ou LLC refratária) e 525 doentes tratados com ofatumumab em associação com quimioterapia (clorambucilo ou bendamustina ou fludarabina e ciclofosfamida).

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes tratados com ofatumumab em monoterapia e com ofatumumab em associação com quimioterapia, encontram-se descritas abaixo de acordo com a classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas 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>	
Infeções e infestações	Infeção no trato respiratório inferior (incluindo pneumonia), infeção no trato respiratório superior	Sepsis (incluindo sepsis neutropénica e choque séptico) infeção viral por herpes, infeção do trato urinário	Infeção por hepatite B e reativação, leucoencefalopatia multifocal progressiva	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia	Agranulocitose, coagulopatias, aplasia eritrocitária, linfopenia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade*	Reações anafiláticas (incluindo choque anafilático)*	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias*		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Síndrome de lise tumoral	
Cardiopatias		Taquicardia*	Bradicardia	
Vasculopatias		Hipotensão*, hipertensão*		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia*, tosse*	Broncospasmo*, desconforto no peito*, dor orofaríngea*, congestão nasal*	Edema pulmonar*, hipóxia*	
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*, fadiga*	Síndrome de libertação de citocinas*, arrepios* (incluindo calafrios)*, hiperhidrose*		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação relacionada com a perfusão		

*Estes acontecimentos são provavelmente atribuídos ao ofatumumab na sequência de uma reação relacionada com a 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 relacionadas com a perfusão

Dos 1,168 doentes a receber ofatumumab nos ensaios clínicos para LLC, as RAM mais frequentes, observadas foram reações relacionadas com a perfusão, que ocorreram em 711 doentes (61%) durante qualquer período do tratamento. A maioria das reações relacionadas com a perfusão foram de gravidade de Grau 1 ou Grau 2. Sete por cento dos doentes tiveram reações à perfusão de $\geq$ Grau 3 durante qualquer período do tratamento. Dois por cento das reações relacionadas com a perfusão levaram à interrupção do tratamento. Não houve reações fatais relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

Infeções:

Dos 1.168 doentes a receberem ofatumumab em ensaios clínicos para LLC, observaram-se infeções bacterianas, virais e fúngicas em 682 doentes (58%). 268 (23%) dos 1.168 doentes tiveram infeções de $\geq$ Grau 3. 65 (6%) dos 1.168 doentes tiveram uma infeção fatal.

Neutropenia:

Dos 1.168 doentes que receberam ofatumumab nos ensaios clínicos, 420 doentes (36%) tiveram um efeito adverso associado a diminuição da contagem de neutrófilos; 129 (11%) tiveram um efeito adverso grave associado a diminuição da contagem de neutrófilos.

No estudo clínico principal para a LLC sem tratamento (OMB110911; ofatumumab com clorambucilo 217 doentes, apenas clorambucilo 227 doentes), a neutropenia prolongada (definida como neutropenia de Grau 3 ou 4 sem resolução entre 24 e 42 dias após a última dose de tratamento do estudo) foi notificada em 41 doentes (9%) (23 doentes [11%] tratados com ofatumumab e clorambucilo, 18 doentes [8%] tratados apenas com clorambucilo). Nove doentes (4%) 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). No estudo principal (OMB110913, ofatumumab com fludarabina e ciclofosfamida 181 doentes, fludarabina e ciclofosfamida 178 doentes) em doentes com recidiva de LLC, foi notificada neutropenia prolongada em 38 (11%) doentes (18 doentes [10%] tratados com ofatumumab em associação com fludarabina e ciclofosfamida comparativamente com 20 doentes [11%] no grupo de fludarabina e ciclofosfamida). Treze (7%) doentes tratados com ofatumumab em associação com fludarabina e ciclofosfamida e 5 (3%) doentes tratados com fludarabina e ciclofosfamida tiveram um aparecimento tardio de neutropenia.

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: agentes antineoplásicos, 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 todos os doentes com LLC, ofatumumab induz a depleção rápida e profunda de células B, quer seja administrado em monoterapia ou em associação.

Quando o ofatumumab foi administrado em monoterapia em doentes com LLC refractária, a diminuição mediana 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.

Quando o ofatumumab foi administrado em associação com clorambucilo em doentes com LLC sem tratamento prévio, o decréscimo mediano na contagem de células B depois do primeiro ciclo e antes do sexto ciclo mensal foram 94% e >99%. Seis meses após a última dose, a redução mediana na contagem de células B foi >99%.

Quando o ofatumumab foi administrado em associação com fludarabina e ciclofosfamida em doentes com LLC recidivante, a diminuição mediana da linha de base foi de 60% após a primeira perfusão e a depleção completa (100%) foi alcançada após 4 ciclos.

Imunogenicidade

Existe uma imunogenicidade potencial com o tratamento com proteínas como o ofatumumab. Foram analisadas amostras de soro de mais de 1.000 doentes durante o programa clínico de LLC para anticorpos anti-ofatumumab durante e após os períodos de tratamento de 8 semanas até 2 anos. Observou-se formação de anticorpos anti-ofatumumab em menos de 0,5% dos doentes com LLC após o tratamento com ofatumumab.

Eficácia e segurança clínicas

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 1000 mg no dia 8; ciclos seguintes: 1000 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 mediana 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 Mediana de Doenças Cumulativas para Geriatria (CIRS-G) foi 9 e 31% dos doentes tinham uma CIRS_G >10 . A depuração da creatinina mediana (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. A mediana de ciclos completos pelos doentes foi 6 (dose total de Arzerra de 6300 mg).

O objetivo primário foi sobrevivência livre de progressão (PFS) mediana avaliada 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 mediana com significado estatístico, comparativamente a clorambucilo em monoterapia (HR: 0,57; 95% IC: 0,45; 0,72) (ver Tabela 1 e 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 1GHV, $\beta 2M >3500$ $\mu\text{g/l}$, e expressão ZAP-70.

Tabela 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)
Mediana, todos os doentes	13,1	22,4
95% IC	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
<i>Hazard ratio</i>	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
Delecção 17p or 11q (n=90)	7,9	13,6
Com mutação IGHV (≤98%) (n=177)	12,2	30,5
Sem mutação IGHV (>98%) (n=227)	11,7	17,3
β2M ≤3500 µg/l (n=109)	13,8	25,5
β2M >3500 µg/l (n=322)	11,6	19,6
ZAP-70 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	NA
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: β2M= beta-2-microglobulina, CI= intervalo de confiança, CIRS-G= Índice de doenças cumulativas para geriatria, LLC= leucemia linfocítica crónica, CrCl= depuração de creatinina, ECOG= <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , IGHV - <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> = região variável da cadeia pesada da imunoglobulina, IRC= Comité de Avaliação Independente, N= número, NA – não atingida, PFS - <i>Progression Free Survival</i> = sobrevivência livre de progressão, ZAP-70= proteína cinase 70 associada à cadeia zeta.		

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

Figura 1 Estimativas Kaplan-Meier do IRC-avaliação PFS em LLC sem tratamento prévio

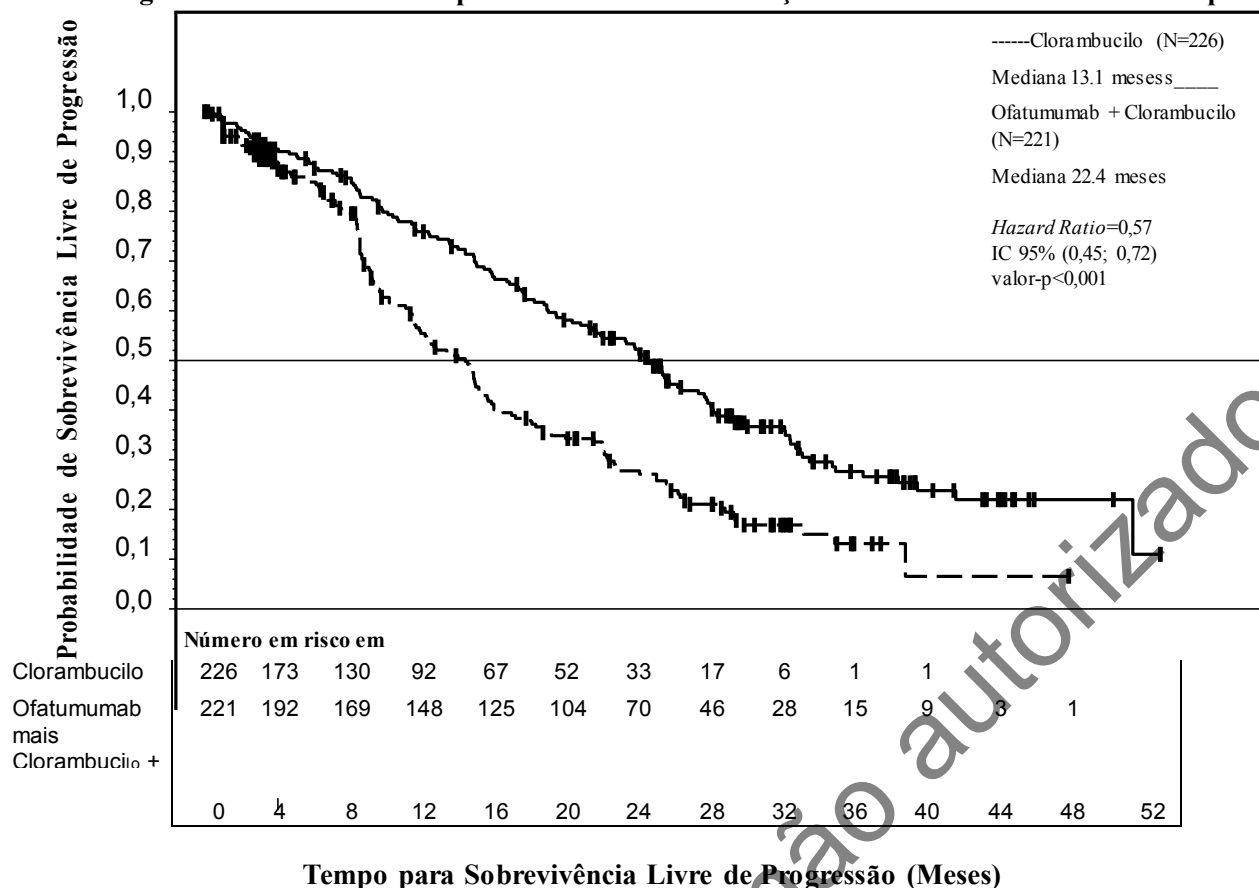


Tabela 2. Resumo dos resultados secundários de Arzerra em associação com clorambucilo comparativamente à monoterapia com clorambucilo, na LLC sem tratamento prévio.

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 DRM (% of RC)	0	37
Duração mediana 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= <i>Independent Review Committee</i> , DRM= doença residual mínima, 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 1000 mg no dia 8; ciclos subsequentes: 1000 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 até um máximo de 6 ciclos. O número mediano de ciclos completos pelos doentes foi 6 (dose total de Arzerra de 6300 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.

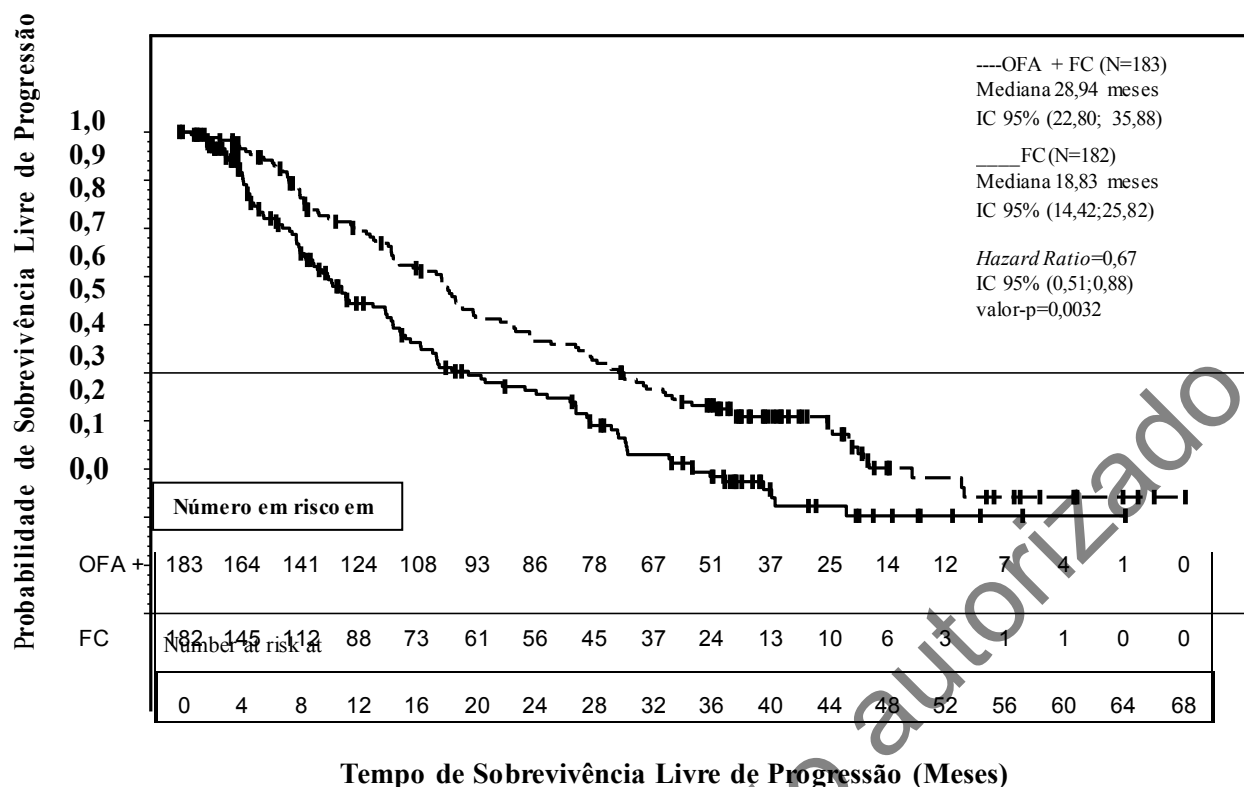
LLC recidivante

O estudo OMB110913 (ensaio multicêntrico, aleatorizado, aberto, de grupos paralelos) avaliou a eficácia de ofatumumab em associação com fludarabina e ciclofosfamida comparativamente com fludarabina e ciclofosfamida em 365 doentes com recidiva de LLC (definida como um doente que tenha recebido pelo menos uma terapêutica para a LLC e tenha atingido anteriormente remissão/resposta completa ou parcial, mas que após um período de seis ou mais meses tenha demonstrado evidência de progressão da doença). As características iniciais da doença e os marcadores de prognóstico foram equilibrados entre os grupos de tratamento e representativos de uma população com LLC recidivante. A mediana de idade dos doentes foi de 61 anos (intervalo: 32 a 90 anos, 7% tinham 75 anos de idade ou mais), 60% eram homens e 16%, 55% e 28% dos doentes eram estádios A, B e C de Binet, respetivamente. A maioria dos doentes (81%) recebeu 1-2 linhas de tratamento anteriormente (dos quais aproximadamente 50% receberam 1 tratamento anterior) e 21% dos doentes tinha recebido rituximab anteriormente. A mediana da escala de CIRS foi 7 (intervalo: 4 a 17), 36% dos doentes tinha CrCL <70 ml/min, 93% dos doentes tinha ECOG 0 ou 1. Os dados são limitados sobre a população heterogénea não branca são limitados e sobre doentes com capacidade de desempenho ECOG de 2.

Os doentes receberam ofatumumab através de perfusões intravenosas (ciclo 1: 300 mg no dia 1 e 1000 mg no dia 8; ciclos seguintes: 1000 mg no dia 1 de 28 em 28 dias). Aproximadamente 90% dos doentes receberam 3-6 ciclos de ofatumumab e 66% completaram 6 ciclos.

O parâmetro de avaliação primário sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliado, em ocultação, por um comité de revisão independente (CRI) utilizando as diretrizes atualizadas do *National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG) (2008), foi prolongado no grupo de ofatumumab mais fludarabina-ciclofosfamida (OFA+FC) comparativamente com o grupo de fludarabina-ciclofosfamida (FC) (28,9 meses *versus* 18,8 meses; HR: 0,67; IC 95%: 0,51-0,88, p=0,0032) resultando numa melhoria de 10 meses na SLP mediana (ver Figura 2). A SLP com base na avaliação local (investigador) foi consistente com o parâmetro de avaliação primário e resultou numa melhoria da mediana de SLP de ~11 meses (OFA+FC 27,2 meses *versus* 16,8 meses para FC; HR=0,66 (IC 95%: 0,51; 0,85, p=0,0009).

Figura 2 Estimativas de Kaplan-Meier da SLP na LLC recidivante



A taxa de resposta global (TRG) também foi avaliada por um CRI utilizando as diretrizes NCI-WG de 2008. A TRG foi maior para OFA+FC *versus* FC (84% *versus* 68%, $p=0,0003$). A mediana de tempo até à terapêutica seguinte foi maior no grupo de OFA+FC *versus* FC (48,1 meses *versus* 40,1 meses; HR: 0,73; IC 95%: 0,51-1,05). A mediana de tempo até progressão foi maior no grupo de OFA+FC *versus* FC (42,1 meses *versus* 26,8 meses; HR: 0,63; IC 95%: 0,45-0,87).

Com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 34 meses, foram notificadas 67 óbitos (37%) no grupo de OFA+FC e 69 óbitos (38%) no grupo de FC. Os resultados de sobrevivência global revelaram um HR=0,78 (56,4 meses *versus* 45,8 meses para o grupo de OFA+FC *versus* o grupo de FC; IC 95%: 0,56-1,09; $p=0,1410$).

LLC refratária

Arzerra foi administrado em monoterapia a 223 doentes com LLC refratária (estudo Hx-CD20-406). A mediana 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 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 Arzerra 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 cromossômicas 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)
Linfoadenopatia ^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 $> 1,5 \times 10^9/l$	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 Linfoadenopatia 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 linfoadenopatia 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 mediana dos doentes era 61 anos (intervalo: 27 a 82 anos), a maioria eram do sexo masculino (58%), e eram todos caucasianos. O tratamento com Arzerra (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, a mediana de tempo de progressão foi de 15,6 semanas (95% IC: 15,2-20,0) na análise completa da população, e de 23 semanas (IC: 20,3-25,7) nos indivíduos que responderam ao tratamento. A duração da resposta foi de 16 semanas (IC: 13-19) 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

No geral, a farmacocinética do ofatumumab foi consistente em todas as indicações, quer administrado em monoterapia ou em associação com fludarabina e ciclofosfamida ou clorambucilo. O ofatumumab teve uma farmacocinética não linear relacionada com a diminuição da sua depuração ao longo do tempo.

Absorção

Arzerra é administrado por perfusão intravenosa; assim, a absorção não é aplicável.

Distribuição

O ofatumumab tem um pequeno volume de distribuição, com um valor médio de Vss 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 proteolíticas 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.

Os principais parâmetros farmacocinéticos do ofatumumab em monoterapia ou em associação estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 Parâmetros farmacocinéticos do ofatumumab (média geométrica)

População (tratamento)	Esquema posológico	Ciclo ⁽¹⁾	C _{máx} (µg/ml)	AUC (µg.h/ml)	CL (ml/h)	t _½ (dias)
LLC refratária (ofatumumab)	1ª perfusão (300 mg)	Ciclo 1	61,4			
	2000 mg: 8 infusões semanais seguidas de 4 perfusões mensais	12ª dose	827	166000	12,1	11,5
Doentes sem tratamento prévio (ofatumumab + clorambucilo)	1ª perfusão (300 mg)	Ciclo 1	51,8	2620		
	perfusões mensais de 1000 mg	Ciclo 4	285	65100	15,4	18,5
LLC recidivante (ofatumumab + FC)	1ª perfusão (300 mg)	Ciclo 1	61,4	3560		
	1000 mg no 8º dia do ciclo 1 seguido de perfusões mensais de 1000 mg	Ciclo 4	313	89100	11,2	19,9

⁽¹⁾ Ciclo para o qual os parâmetros farmacocinéticos são apresentados nesta tabela.

C_{máx}: concentração máxima de ofatumumab no final da perfusão, AUC: exposição ao ofatumumab durante um período de dosagem, CL: depuração do ofatumumab após doses múltiplas, T_½: tempo de semi-vida

Números arredondados para três algarismos significativos

Populações especiais

Idosos (65 anos de idade)

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

População pediátrica

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 ubíquias, 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 contagens 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 final da organogénese (dia 48 de gestação), a exposição ao ofatumumab (AUC_{inf}) correspondeu de 0,46 a 3,6 vezes a exposição humana, após a oitava perfusão da dose máxima recomendada para o ser humano (MRHD) de 2000 mg. 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 esplénicos fetais. O peso do baço diminuiu aproximadamente 15% no grupo de dose mais baixa e aproximadamente 30% no grupo de dose mais elevada, comparativamente com os valores de controlo. 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 FARMACÉUTICAS

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.

Solução para 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

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I com rolha de borracha bromobutílica 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.

Arzerra 1000 mg concentrado para solução para perfusão

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

Arzerra está disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Diluição

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.

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.

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão

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 1000 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 1000 ml;
- Não agitar; misturar a solução diluída por inversão suave.

Arzerra 1000 mg concentrado para solução para perfusão

Dose de 1000 mg: utilize 1 frasco para injetáveis (50 ml no total, 50 ml por frasco)

- Retirar e eliminar 50 ml de um saco de 1000 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis;
- Retirar 50 ml de ofatumumab do frasco e injetar no saco de 1000 ml;
- Não agitar; misturar a solução diluída por inversão suave.

Dose de 2000 mg: utilize 2 frascos para injetáveis (100 ml no total, 50 ml por frasco)

- Retirar e eliminar 100 ml de um saco de 1000 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 1000 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.

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 e LLC recidivante

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:

Se a primeira perfusão foi concluída sem reações adversas graves, as perfusões seguintes (2-13) de 1000 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. Se forem observadas quaisquer reações adversas relacionadas com a perfusão, as perfusões devem ser interrompidas e reiniciadas quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2 para mais informação).

Esquema perfusão

Tempo após início da perfusão (minutos)	Perfusão 1	Perfusões seguintes*
	Velocidade de perfusão (ml/hora)	Velocidade de perfusão (ml/hora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400
*Se a perfusão anterior foi concluída sem RAM graves relacionadas com a perfusão. Se forem observadas quaisquer RAM relacionadas com a perfusão, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2 do RCM).		

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:

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. Se forem observadas quaisquer reações adversas relacionadas com a perfusão, as perfusões devem ser interrompidas e reiniciadas quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2 para mais informação).

Esquema perfusão

Tempo após início da perfusão (minutos)	Perfusões 1 e 2	Perfusões 3* e 4
	Velocidade de perfusão (ml/hora)	Velocidade de perfusão (ml/hora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Se a segunda perfusão for concluída sem RAM graves relacionadas com a perfusão. Se forem observadas quaisquer RAM relacionadas com a perfusão, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2).		

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

Eliminação

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

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão

EU/1/10/625/001

Arzerra 1000 mg concentrado para solução para perfusão

EU/1/10/625/003

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

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2010

Data da última renovação: 17 de fevereiro de 2015

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/>.

Medicamento já não autorizado

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
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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão 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/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 que sejam 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)

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

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

Contém ainda: arginina, acetato de sódio (E262), cloreto de sódio, polissorbato 80 (E433), edetato dissódico (E386), ácido clorídrico (E507), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

100 mg/5 ml

3 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

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 A DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**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 1000 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 1000 mg de ofatumumab em 50 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: arginina, acetato de sódio (E262), cloreto de sódio, polissorbato 80 (E433), edetato dissódico (E386), ácido clorídrico (E507), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

1000 mg/50 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo, antes de utilizar.
Via intravenosa

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 A DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**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 1000 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

1000 mg/50 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Arzerra 100 mg concentrado para solução para perfusão
Arzerra 1000 mg concentrado para solução para perfusão
ofatumumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado 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 lhe ser administrado Arzerra
3. Como Arzerra é administrado
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 lhe ser administrado Arzerra

Não lhe deve ser administrado Arzerra:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao ofatumumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Fale com o seu médico se pensa que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado 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.

O seu médico pode avaliar a quantidade de eletrólitos, tais como magnésio e potássio, no seu sangue antes e durante o seu tratamento com Arzerra. O seu médico pode tratá-lo se for detectado algum desequilíbrio de electólitos.

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 esta 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 essa reação, 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.

Obstrução intestinal

Fale com o seu médico imediatamente se tiver prisão de ventre, o abdómen inchado ou dor abdominal. Estes podem ser sintomas de um bloqueio no intestino, especialmente durante as fases iniciais do seu tratamento.

Crianças e adolescentes

Desconhece-se se Arzerra tem efeito 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

- Informe o seu médico se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia 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 pelo menos até 12 meses após a última dose de Arzerra. Aconselhe-se com o seu médico se planeia engravidar durante este período.
- 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 dose.

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 1000 mg e 232 mg de sódio em cada dose de 2000 mg. É necessário que tenha em conta este facto se está a fazer uma dieta controlada em sódio.

3. Como Arzerra é administrado

Se tiver qualquer dúvida sobre a utilização de Arzerra, fale com o médico ou enfermeiro 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 1000 mg ou 2000 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 inicial seguida por uma segunda perfusão 7 dias depois. As restantes perfusões serão então dadas uma vez por mês até aos 11 meses.

Se tiver sido previamente tratado para a LLC mas a doença voltou vai ter um máximo de 7 perfusões. Será administrada uma perfusão inicial seguida por uma segunda perfusão 7 dias depois. As restantes perfusões serão então dadas uma vez por mês até aos 6 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 relacionadas com a perfusão

Medicamentos deste tipo (anticorpos monoclonais) podem causar reações relacionadas com a 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 relacionada com a perfusão (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- sentir-se enjoado (náuseas)
- febre
- erupção cutânea
- falta de ar, tosse
- diarreia
- falta de energia

Sintomas frequentes de uma reação relacionadas com a perfusão (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- reações alérgicas, por vezes graves, em que os sintomas incluem erupções cutâneas salientes e com prurido (urticária), inchaço da cara ou da boca (angioedema) causando dificuldade em respirar e colapso
- 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
- dor de cabeça
- dores nas costas
- tensão arterial elevada
- dor ou irritação na garganta
- nariz entupido.

Sintomas pouco frequentes de uma reação relacionada com a perfusão (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- reação anafilática, incluindo choque anafilático, em que os sintomas incluem falta de ar ou dificuldade em respirar, sibilos ou tosse, atordoamento, tonturas, alteração nos níveis de consciência, hipotensão, com ou sem comichão generalizada moderada, vermelhidão na pele, inchaço da cara e/ou da garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele
- líquido nos pulmões (edema pulmonar) causando falta de ar.
- batimento cardíaco lento
- coloração azul dos lábios e extremidades (possíveis sintomas de hipoxia)

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

Outros efeitos secundários possíveis

Efeitos secundários muito frequentes

Podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas:

- infeções frequentes, febre, arrepios, dor de garganta ou feridas na boca devido a infeções
- febre, tosse, dificuldade em respirar, sibilos, possíveis sintomas de infeções dos pulmões ou vias respiratórias (trato respiratório) incluindo pneumonia
- dor de garganta, sensação de pressão ou dor na face e testa, 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 ou, alternativamente, uma temperatura corporal muito baixa, dor no peito, dispneia ou respiração rápida, agitação, arrepios, confusão, tonturas, diminuição da micção e pulso rápido, (possíveis sintomas de infeções no sangue)
- dificuldade e dor ao urinar, sensação exagerada de necessidade de urinar, infeções do trato urinário
- zona, herpes labial (possíveis sintomas de infeção viral por herpes que podem ser graves)

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.**
- pele e olhos amarelados, náuseas, perda de apetite, urina escura (possíveis sintomas de uma infecção ou reativação do vírus da hepatite B)
- perda de memória, dificuldade em pensar, e dificuldade em andar ou perda de visão (possíveis sintomas de leucoencefalopatia multifocal progressiva)
- 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

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.

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 (ver “Arzerra contém sódio”, subsecção 2).

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. Cada frasco para injetáveis de vidro é fechado com uma rolha de borracha e um selo de segurança de alumínio, e contém 5 ml de concentrado (100 mg de ofatumumab).

Arzerra 1000 mg está disponível em embalagem com 1 frasco para injetáveis. Cada frasco de vidro é fechado com uma rolha de borracha e um selo de segurança de alumínio, e contém 50 ml de concentrado (1000 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, 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 Bulgaria EOOD
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.
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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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 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.

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 três 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 1000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%);
- Retirar 5 ml de ofatumumab de cada um dos três frascos para injetáveis x 100 mg e injetar no saco de 1000 ml;
- Não agitar; misturar a solução diluída com uma inversão ligeira.

Dose de 1000 mg – Utilize um 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 1000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%);
- Retirar 50 ml de ofatumumab do frasco para injetável de 1000 mg e injetar no saco de 1000 ml
- Não agitar; misturar a solução diluída com uma inversão ligeira.

Dose de 2000 mg – Utilize dois frascos para injetáveis x 1000 mg/50 ml (100 ml no total, 50 ml por frasco):

- Retirar e eliminar 100 ml de um saco de 1000 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%);
- Retirar 50 ml de ofatumumab de cada um dos dois frascos para injetáveis x 1000 mg e injetar no saco de 1000 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.

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 e LLC recidivante:

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:

Se a primeira perfusão foi concluída sem reações adversas graves, as perfusões seguintes de 1000 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 abaixo. Se forem observadas quaisquer reações adversas relacionadas com a perfusão, as perfusões devem ser interrompidas e reiniciadas quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2 do RCM).

Esquema perfusão

Tempo após início da perfusão (minutos)	Perfusão 1	Perfusões seguintes*
	Velocidade de perfusão (ml/hora)	Velocidade de perfusão (ml/hora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121-150	200	400
151-180	300	400
180+	400	400
*Se a perfusão anterior foi concluída sem RAM graves relacionadas com a perfusão. Se forem observadas quaisquer RAM relacionadas com a perfusão, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2 do RCM).		

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

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:

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 abaixo. Se forem observadas quaisquer reações adversas relacionadas com a perfusão, as perfusões devem ser interrompidas e reiniciadas quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2 do RCM).

Esquema perfusão

Tempo após início da perfusão (minutos)	Perfusões 1 e 2	Perfusões 3* e 4
	Velocidade de perfusão (ml/hora)	Velocidade de perfusão (ml/hora)
0-30	12	25
31-60	25	50
61-90	50	100
91-120	100	200
121+	200	400
*Se a segunda perfusão foi concluída sem RAM graves relacionadas com a perfusão. Se forem observadas quaisquer RAM relacionadas com a perfusão, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada quando a condição do doente for estável (ver secção 4.2).		

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