

Arzerra

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Solução injetável

20mg/mL

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Arzerra®
ofatumumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

O produto é apresentado em embalagem com 3 frascos-ampola (5 mL cada) ou 1 frasco-ampola (50 mL).

USO INTRAVENOSO.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 5 mL contém:

ofatumumabe.....100 mg

excipientes.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco-ampola com 50 mL contém:

ofatumumabe.....1000 mg

excipientes.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Excipientes: arginina, acetato de sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80, edetato dissódico, ácido clorídrico, água para injeção.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratada previamente:

Arzerra® é indicado, em combinação com clorambucila, para o tratamento de indivíduos com LLC que não receberam terapia anterior e não são elegíveis para terapia à base de fludarabina.

LLC com recidiva ou refratária:

Arzerra® é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) refratários à fludarabina e alentuzumabe ou em pacientes refratários à fludarabina e para os quais alentuzumabe é inapropriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ofatumumabe foi avaliada em dois estudos clínicos (OMB110911 e OMB115991) em indivíduos com LLC não tratada previamente considerados inapropriados para um tratamento à base de fludarabina, e dois estudos clínicos (Hx-CD20-406 E Hx-CD20-402) em indivíduos com LLC com recidiva ou refratária.

Wierda et al, in the Journal of Clinical Oncology (JCO) 2010, Volume 28, Issue 10, Page 1749.

Coiffier et al Blood 2008 111: 1094-1100 (efficacy).

LLC não tratada previamente:

O estudo OMB110911 (randomizado, aberto, de grupos paralelos, multicêntrico) avaliou a eficácia de ofatumumabe em combinação com clorambucila em comparação à clorambucila isoladamente em 447 indivíduos com LLC não tratada previamente considerada inapropriada para tratamento à base de fludarabina (por exemplo, devido à idade avançada ou presença de comorbidades). Os indivíduos receberam ofatumumabe como infusões intravenosas mensais (Ciclo 1: 300 mg dia 1 e 1000 mg dia 8. Ciclos subsequentes: 1000 mg no dia 1 a cada 28 dias) em combinação com clorambucila (10 mg/m² via oral nos dias 1 a 7 a cada 28 dias) ou clorambucila isoladamente (10 mg/m² via oral nos dias 1 a 7 a cada 28 dias). Os indivíduos receberam tratamento por um mínimo de 3 meses até a melhor resposta ou até um máximo de 12 ciclos. A idade mediana foi 69 anos de idade (variação: 35 a 92 anos de idade), 63% eram do sexo masculino e 89% eram de etnia branca. Aproximadamente 60% dos indivíduos receberam de 3 a 6 ciclos de ofatumumabe e 32% receberam de 7 a 12 ciclos. A mediana do número de ciclos concluídos em indivíduos foi 6 (dose total de ofatumumabe de 6.300 mg).

O desfecho primário foi a mediana da sobrevida livre de progressão média (mPFS), conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (IRC) de modo cego, utilizando as diretrizes (2008) do Grupo de Trabalho Patrocinado pelo *National Cancer Institute* (NCI-WG). A taxa de resposta global (ORR), incluindo resposta completa (CR), também foi avaliada por um IRC, utilizando as diretrizes do NCI-WG de 2008.

O ofatumumabe em combinação com clorambucila revelou uma melhora estatisticamente significativa de 71% na mPFS em comparação à clorambucila isoladamente (HR: 0,57; 95% CI: 0,45-0,72) (vide Tabela 1, Figura 1). Um benefício na PFS com a adição de ofatumumabe foi observado em todos os indivíduos, incluindo os com características biológicas de risco desfavorável (como deleção de 17p ou 11q, deausência de mutação de IgVH, $\beta 2M > 3500 \mu g/L$ e ZAP-70).

Tabela 1. Resumo da PFS com ofatumumabe em combinação com clorambucila em comparação à clorambucila em LLC não tratada previamente

IRC-Análises primárias avaliadas e subgrupo de PFS, Meses	clorambucila (N=226)	ofatumumabe e clorambucila (N=221)
Mediana, todos os indivíduos	13,1	22,4
CI de 95%	(10,6, 13,8)	(19,0, 25,2)
Valor P de proporção de risco	0,57 (0,45,-0,72) p<0,001	
Idade ≥75 anos de idade (n = 119)	12,2	23,8
Deleção de 17p ou 11q (n = 90)	7,9	13,6
IgVH mutada (≤98%) (n= 177)	12,2	30,5
IgVH não mutada (>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 negativo (n= 100)	13,8	25,6

Abreviações: β2M= microglobulina Beta-2, CI= intervalo de confiança; LLC=Leucemia linfocítica crônica, IgVH= Região variável de cadeia pesada de imunoglobulina, IRC= Comitê de Revisão Independente, N= número, PFS= Sobrevida livre de progressão, ZAP= Proteína quinase 70 associada à cadeia Zeta

Figura 1. Estimativa Kaplan-Meier de PFS

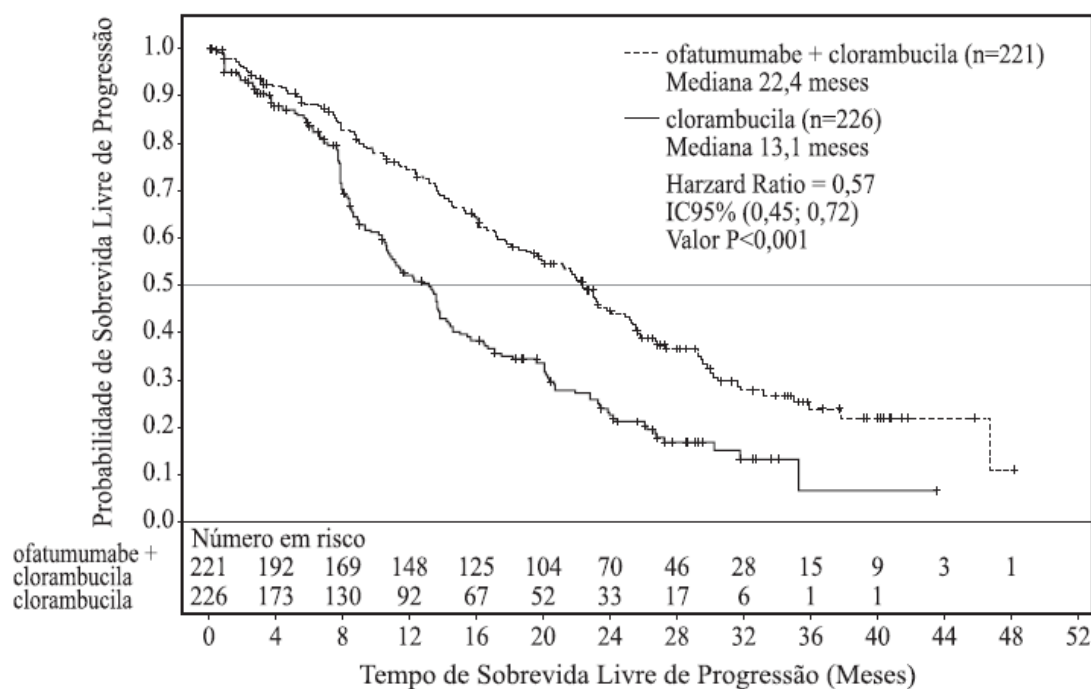


Tabela 2. Resumo de resultados secundários de ofatumumabe em combinação com clorambucila comparado a clorambucila em LLC não tratada previamente

IRC-Resultado secundário avaliado	clorambucila (N=226)	ofatumumabe e clorambucila (N=221)
ORR (%)	69	82
CI de 95%	(62,1, 74,6)	(76,7, 87,1)
Valor P	p<0,001	

IRC-Resultado secundário avaliado	clorambucila (N=226)	ofatumumabe e clorambucila (N=221)
CR (%)	1	12
CR com negatividade MRD (%)	0	37
Duração mediana de resposta, todos os indivíduos, meses	13,2	22,1
CI de 95%	(10,8, 16,4)	(19,1, 24,6)
Valor P	p<0,001	

Abreviações: CI= intervalo de confiança; CLL= Leucemia linfocítica crônica, CR= Resposta completa, IRC= Comitê de Revisão Independente, MRD= Doença residual mínima, N= Número, ORR= Taxa de resposta Global

O estudo OMB115991 avaliou a eficácia de ofatumumabe em combinação com bendamustina em 44 indivíduos com LLC não tratada previamente considerados inapropriados para tratamento à base de fludarabina. Os indivíduos receberam ofatumumabe como infusões intravenosas mensais (Ciclo 1 300 mg dia 1 e 1000 mg dia 8, ciclos subsequentes: 1000 mg no dia 1 a cada 28 dias) em combinação com bendamustina 90 mg/m² intravenosa nos dias 1 a 2 a cada 28 dias. Os indivíduos receberam tratamento por um mínimo de 3 ciclos até a melhor resposta ou um máximo de 6 ciclos. O número mediano de ciclos concluídos foi de 6 (dose total de ofatumumabe de 6300 mg).

O desfecho primário foi ORR avaliada pelo investigador, de acordo com as diretrizes da NCI-WG de 2008. Os resultados deste estudo demonstraram que ofatumumabe em combinação com bendamustina é uma terapia eficaz, fornecendo uma ORR de 95% (CI de 95%: 85, 99) e uma CR de 43%. Mais da metade dos indivíduos (56%) com CR foi MRD negativa após a conclusão do tratamento do estudo.

LLC após recidiva ou refratária:

Administrou-se ofatumumabe como monoterapia a 223 pacientes com LLC refratária (estudo Hx-CD20-406). A idade mediana era de 64 anos (variação: 41 a 87 anos) e a maioria era do sexo masculino (73%) e branca (96%). Os pacientes receberam, em média, cinco terapias prévias, inclusive rituximabe (57%). Dos 223 pacientes, 207 eram refratários à terapia com fludarabina e alentuzumabe (n=95), ou eram refratários à fludarabina e tinham linfadenopatia do tipo *bulky* (n=112) – definida como pelo menos um linfonodo >5 cm – e não era adequado que recebessem alentuzumabe. Havia dados sobre a citogenética basal (hibridização *in situ* por fluorescência [FISH]) de 209 pacientes. Trinta e seis pacientes apresentaram um cariótipo normal e detectaram-se aberrações cromossômicas em 174 pacientes; 47 apresentaram deleção de 17p; 73, deleção de 11q; 23, trissomia de 12q; e 31, deleção de 13q como única aberração.

Os pacientes receberam 300 mg de ofatumumabe na primeira infusão e 2.000 mg em todas as infusões subsequentes. O esquema consistiu de oito infusões consecutivas, uma por semana, seguidas, após intervalo de cinco semanas, por uma infusão mensal durante os quatro meses seguintes. A maioria dos pacientes (90%; 200/223) recebeu pelo menos oito infusões, 68% (152/223) pelo menos 10 infusões e 51% (113/223) todas as 12 infusões.

O desfecho primário desse estudo foi a avaliação da eficácia de ofatumumabe nas populações de pacientes, conforme mensurado pela taxa de resposta durante período de 24 semanas. Um Comitê de Resposta Independente avaliou a resposta global usando as diretrizes de 1996 do *National Cancer Institute Working Group* (NCIWG) para LLC.

A taxa de resposta global foi de 49% no grupo de pacientes refratários a alentuzumabe e fludarabina e 43% no grupo de pacientes refratários a fludarabina e com linfonodos tipo *bulky* (ver na Tabela 1 o resumo dos dados de eficácia do estudo). Além disso, um grupo de pacientes (n=16) intolerantes/inelegíveis para o tratamento com fludarabina e/ou intolerantes ao tratamento com alentuzumabe e que não foram incluídos em nenhum dos dois grupos acima foi tratado com ofatumumabe; a taxa de resposta global nesse grupo foi de 63% (IC de 95,3%: 35%, 85%). Todos os pacientes apresentaram resposta de remissão parcial, com exceção de um, do grupo refratário à fludarabina e com linfonodos tipo *bulky*, que obteve remissão completa. A detecção de doença estável foi a melhor resposta em 35% do grupo refratário a alentuzumabe e fludarabina e em 46% do grupo refratário a fludarabina e com linfonodos tipo *bulky*. Doença progressiva como melhor resposta representou 5% no grupo refratário a alentuzumabe e fludarabina e 8% no refratário a fludarabina e com linfonodos tipo *bulky*.

Tabela 3. Resumo da resposta ao ofatumumabe em pacientes com LLC refratária

Desfecho	Refratários a fludarabina e alentuzumabe n = 95	Refratários a fludarabina e com linfonodos tipo <i>bulky</i> n = 112
Taxa de resposta global Indivíduos que responderam, n (%) IC de 95,3% (%)	47 (49) 39, 60	48 (43) 33, 53
Taxa de resposta em pacientes com terapia prévia com rituximabe Indivíduos que responderam, n (%) IC de 95% (%)	25/56 (45) 31, 59	23/61 (38) 26, 51
Taxa de resposta em pacientes com anormalidade cromossômica Deleção de 17p Indivíduos que responderam, n (%)	10/27 (37)	4/19 (21)

IC de 95% (%)	19, 58	6, 46
Deleção de 11q		
Indivíduos que responderam, n (%)	15/32 (47)	19/36 (53)
IC de 95% (%)	29, 65	35, 70
Sobrevida global mediana		
Meses	13,9	17,4
IC de 95%	9,9, 18,6	15,0, 24,0
Sobrevida livre de progressão		
Meses	4,6	5,5
IC de 95%	3,9, 6,3	4,6, 6,4
Duração mediana da resposta		
Meses	5,5	6,4
IC de 95%	3,7, 7,2	4,6, 7,0
Tempo mediano até a próxima terapia de LCC		
Meses	8,5	8,2
IC de 95%	7,2, 9,9	7,0, 9,3

Também se demonstrou melhora dos componentes dos critérios de resposta do NCIWG. Incluíram-se melhoras associadas a sintomas constitucionais, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e citopenias (ver Tabela 2).

Tabela 4. Resumo da melhora clínica com duração mínima de dois meses em pacientes com LLC refratário e anormalidades no momento basal.

<i>Desfecho</i> de eficácia ou parâmetro hematológico ^a	Pacientes com benefícios/Pacientes com anormalidade no momento basal (%)	
	Refratários a fludarabina e alemtuzumabe	Refratários a fludarabina e com linfonodos <i>tipo bulky</i>
Contagem de linfócitos		
Redução ≥50%	49/71 (69)	67/94 (71)
Normalização (≤4x10 ⁹ /L)	36/71 (51)	40/94 (43)
Resolução completa dos sintomas constitucionais ^b	21/47 (45)	37/61 (61)
Linfadenopatia ^c		
Melhora ≥50%	51/88 (58)	59/105 (56)
Resolução completa	17/88 (19)	16/105 (15)
Esplenomegalia		
Melhora ≥50%	27/47 (57)	38/64 (59)
Resolução completa	23/47 (49)	26/64 (41)
Hepatomegalia		
Melhora ≥50%	14/24 (58)	18/30 (60)
Resolução completa	11/24 (46)	16/30 (53)
Hemoglobina de <11 g/dL no momento basal a >11 g/dL após o momento basal	12/49 (24)	15/62 (24)
Contagem de plaquetas de ≤100x10 ⁹ /L no momento basal a aumento >50% a partir do momento basal ou >100x10 ⁹ /L após o momento basal	19/50 (38)	29/63 (46)
Neutrófilos de <1x10 ⁹ /L no momento basal a >1,5x10 ⁹ /L após o momento basal	1/17 (6)	3/13 (23)
^a Excluem-se as consultas dos pacientes desde o momento da primeira transfusão, tratamento com eritropoietina ou tratamento com fatores de crescimento. Para pacientes com dados basais ausentes, os dados da última triagem/não agendados foram considerados como basais.		
^b A completa resolução dos sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna, fadiga, perda de peso), definida como presença de quaisquer sintomas no momento basal seguida por ausência de sintomas.		
^c Linfadenopatia medida pela soma dos produtos dos maiores diâmetros (SPD), conforme avaliação por exame físico.		

Conduziu-se um estudo com variação de doses (Hx-CD20-402) em 33 pacientes com LLC recidivante ou refratária. A idade mediana era de 61 anos (variação: 27 a 82 anos), a maioria era do sexo masculino (58%) e todos eram brancos. O tratamento com ofatumumabe (administrado na forma de quatro infusões, uma por semana) levou a uma taxa de resposta objetiva de 48% no grupo que usou doses mais elevadas (n=27; 1ª dose: 500 mg; 2ª, 3ª e 4ª doses: 2.000 mg) e incluiu 12 remissões parciais e 1 remissão parcial nodular. No grupo que recebeu doses mais elevadas, o tempo mediano de progressão foi de 15,6 semanas (IC de 95%: 15 a 22,6) na população de análise total e de 23 semanas (IC: 20 a 31,4 semanas) entre os respondedores. A duração da resposta foi de 16 semanas (IC: 13,3 a 19,0) e o tempo até a próxima terapia para CLL foi de 52,4 semanas (IC: 36,9 a não estimável).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O ofatumumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG₁) que se liga especificamente a um epítipo distinto, englobando as pequenas e as grandes alças extracelulares da molécula CD20. O CD20 é uma fosfoproteína transmembrana expressa nos linfócitos B, desde o estágio pré-B até o estágio de linfócito B maduro, e nos tumores de células B. Os tumores de células B incluem a LLC (em geral em

associação com níveis mais baixos de expressão da CD20) e linfomas não Hodgkin (em que >90% dos tumores apresentam níveis altos de expressão da CD20). A molécula CD20 não é eliminada da superfície celular nem internalizada após a ligação aos anticorpos.

A ligação do ofatumumabe ao epítipo membrana-proximal da molécula CD20 induz o recrutamento e a ativação da via do complemento na superfície celular, levando à citotoxicidade dependente do complemento e à consequente lise das células tumorais. Demonstrou-se que o ofatumumabe induz a uma apreciável lise de células com níveis altos de expressão das moléculas de defesa do complemento. Além disso, a ligação do ofatumumabe induz à morte celular através da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos. Também se demonstrou que o ofatumumabe induz à lise celular tanto nas células que expressam altos níveis quanto nas que expressam baixos níveis de CD20, assim como nas células resistentes ao rituximabe.

Efeitos farmacodinâmicos

A contagem de células B periféricas diminuiu após a primeira infusão de ofatumumabe em pacientes com neoplasias hematológicas malignas. Entre os pacientes com LLC refratária, a diminuição mediana das células B foi de 22% após a primeira infusão e de 92% na oitava semana de infusão. As contagens de células B periféricas permaneceram baixas durante o restante da terapia na maioria dos pacientes e permaneceram abaixo do valor inicial por até 15 meses após a última dose em pacientes que responderam à terapia. Em indivíduos com LLC não tratada previamente, o decréscimo da mediana nas contagens de células B após o primeiro ciclo e antes do ciclo semestral foi de 94% e > 99% para ofatumumabe em combinação com clorambucila e 73% e 97% para clorambucila isoladamente. 6 meses após a última dose, os decréscimos da mediana nas contagens de célula B foram de > 99% para ofatumumabe em combinação com clorambucila e 94% para clorambucila isoladamente.

Imunogenicidade

Existe potencial de imunogenicidade no uso de proteínas terapêuticas, tais como o ofatumumabe.

Amostras séricas de mais de 440 indivíduos no programa clínico de LLC foram testadas para anticorpos antiofatumumabe durante e após os períodos de tratamento que variaram de 4 a 45 semanas [por ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas (ELISA) ou Eletroquimioluminescência]. Não houve formação de anticorpos contra ofatumumabe em indivíduos com LLC após o tratamento com ofatumumabe.

Farmacocinética

Absorção

O ofatumumabe é administrado por infusão intravenosa. Portanto, o estudo da absorção não se aplica ao caso. Concentrações séricas máximas de ofatumumabe foram em geral observadas no final ou pouco após o final da infusão. Dados farmacocinéticos de 215 pacientes com LLC refratária estavam disponíveis. A média geométrica do valor da C_{\max} era de 63 µg/mL após a primeira infusão (300 mg); depois da oitava infusão semanal (sétima infusão de 2.000 mg), a média geométrica do valor da C_{\max} passou a ser de 1.391 µg/mL, e a média geométrica do valor da $ASC_{(0-\infty)}$ era de 463.418 µg.h/mL; após a décima segunda infusão (quarta infusão mensal; 2.000 mg), a média geométrica do valor da C_{\max} era de 827 µg/mL e a média geométrica da $ASC_{(0-\infty)}$ foi de 203.536 µg.h/mL. Em indivíduos com LLC não tratada previamente que recebem ofatumumabe e clorambucila, os valores C_{\max} da média geométrica após a primeira infusão (300 mg), a infusão de 1000 mg no dia 8 e a infusão de 1000 mg no quarto ciclo mensal foram 52 µg/mL, 241 µg/mL e 285 µg/mL, respectivamente; o valor da média geométrica $ASC_{(0-\tau)}$ no quarto ciclo foi 65.100 µg.h/mL.

Distribuição

O ofatumumabe apresenta pequeno volume de distribuição, com valores médios de V_{ss} (Valor da solução estocástica) que variam de 1,7 a 8,1 L nos diversos estudos, níveis de dose e números de infusões.

Metabolismo

O ofatumumabe é uma proteína cuja via metabólica esperada é a degradação até pequenos peptídeos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas ubíquas. Estudos clássicos sobre biotransformação não foram realizados.

Eliminação

O ofatumumabe é eliminado por duas vias: uma independente do alvo, similar a outras moléculas de IgG, e uma mediada pelo alvo, relacionada à ligação às células B. Houve depleção rápida e sustentada das células B CD20⁺ após a primeira infusão de ofatumumabe, deixando número reduzido de células CD20⁺ disponíveis para o anticorpo se ligar nas infusões subsequentes. Em consequência, os valores de *clearance* do ofatumumabe foram mais baixos e os valores de $t_{1/2}$ se mostraram significativamente maiores após as últimas infusões do que após a infusão inicial. Durante as infusões semanais repetidas, a ASC e os valores da C_{\max} do ofatumumabe aumentaram mais que o acúmulo esperado com base nos dados da primeira infusão.

Nos vários estudos em pacientes com LLC com recidiva ou refratária, os valores geométricos médios de *clearance* e $t_{1/2}$ foram de 64 mL/h (variação de 4,3-1.122 mL/h) e 1,3 dia (variação de 0,2-6,0 dias) após a primeira infusão; de 8,5 mL/h (variação de 1,3-41,5 mL/h) e 11,5 dias (variação de 2,3-30,6 dias) após a quarta infusão; de 11,7 mL/h (variação de 3,9-54,2 mL/h) e 13,6 dias (variação de 2,4-30,6 dias) após a oitava infusão; e de 12,1 mL/h (variação de 3,0-233 mL/h) e 11,5 dias (variação de 1,8-36,4 dias) após a décima segunda infusão.

Em indivíduos com LLC não tratada previamente que recebem ofatumumabe e clorambucila, os valores $t_{1/2}$ da média geométrica CL para ofatumumabe foram 15,4 mL/h (variação 4,1-146 mL/h) e 18,5 dias (variação 2,7-8,6 dias) após a quarta infusão.

Populações especiais de pacientes

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos): a idade não foi considerada fator significativo na farmacocinética do ofatumumabe em uma análise farmacocinética transversal de base populacional dos estudos em pacientes cuja idade variava de 21 a 87 anos.

Crianças e adolescentes (até 18 anos de idade): não há dados farmacocinéticos disponíveis sobre pacientes pediátricos.

Gênero: o gênero teve efeito modesto (12%) sobre o volume central de distribuição do ofatumumabe em uma análise de estudo populacional transversal, com valores de ASC e C_{max} mais elevados observados em pacientes do sexo feminino (48% dos pacientes dessa análise eram homens e 52% eram mulheres). Esses efeitos não são considerados clinicamente relevantes, e não se recomenda nenhum ajuste posológico.

Insuficiência renal: não se considerou o *clearance* de creatinina basal calculada um fator significativo na farmacocinética do ofatumumabe em uma análise de base populacional de estudo transversal com pacientes cujos valores de *clearance* de creatinina variaram de 26 a 287 mL/min. Não se recomenda nenhum ajuste posológico nos casos de insuficiência renal de intensidade leve a moderada (*clearance* de creatinina >30 mL/min). Existem dados farmacocinéticos limitados sobre pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min).

Insuficiência hepática: não foram conduzidos estudos formais para avaliar os efeitos em pacientes com insuficiência hepática. As moléculas de IgG₁, tais como o ofatumumabe, são catabolizadas por enzimas proteolíticas ubíquas, que não se encontram restritas ao tecido hepático. Portanto, é improvável que modificações da função hepática tenham qualquer efeito sobre a eliminação do ofatumumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nenhuma contraindicação foi identificada até o presente momento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações à infusão

O uso de ofatumumabe por via intravenosa tem sido associado com reações à infusão. Estas reações podem resultar em interrupção temporária ou definitiva do tratamento, podendo evoluir a óbito. A pré-medicação atenua essas reações, mas ainda assim elas podem ocorrer, predominantemente durante a primeira infusão (ver o item Posologia). As reações à infusão podem incluir (mas não se limitam a) manifestações anafiláticas, broncoespasmos, eventos cardíacos (ex. isquemia do miocárdio/infarto, bradicardia), calafrios/tremores, tosse, síndrome de liberação de citocinas, diarreia, dispneia, fadiga, rubor, hipertensão, hipotensão, náuseas, dor, edema pulmonar, prurido, pirexia, *rash* e urticária. Mesmo com a pré-medicação, houve relatos de reações graves, inclusive síndrome de liberação de citocinas, após o uso de ofatumumabe. Nos casos de reações graves à infusão, deve-se interromper a infusão desse medicamento, instituindo-se imediatamente tratamento sintomático (ver o item Posologia para efetuar modificações na taxa de infusão após as reações).

As reações à infusão ocorrem mais frequentemente no primeiro dia e tendem a diminuir com as infusões subsequentes. Os pacientes com história de redução da função pulmonar podem estar sob risco maior de complicações pulmonares decorrentes de reações graves e devem ser monitorizados atentamente durante a infusão de ofatumumabe.

Síndrome da lise tumoral

Nos pacientes com LLC, a síndrome da lise tumoral (SLT) pode ocorrer com o uso de ofatumumabe. O manejo da SLT abrange a correção das anormalidades eletrolíticas, a monitorização da função renal, a manutenção do equilíbrio hídrico e os cuidados de suporte.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Houve relatos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e de óbito em pacientes com LLC que receberam farmacoterapia citotóxica, inclusive com ofatumumabe. Deve-se considerar o diagnóstico de LMP em qualquer paciente sob terapia com ofatumumabe que relate aparecimento de novos sinais e sintomas neurológicos ou modificações da sintomatologia neurológica pré-existente. Se houver suspeita diagnóstica de LMP, deve-se interromper o uso de ofatumumabe, considerando-se o encaminhamento a um neurologista.

Imunizações

Ainda não existem estudos sobre a segurança e a capacidade de gerar resposta primária ou anamnética da imunização com vacinas inativadas ou com vírus vivos atenuados durante o tratamento com ofatumumabe. A resposta à vacinação pode ser comprometida quando as células B são depletadas. Recomenda-se considerar os riscos e os benefícios da vacinação dos pacientes durante a terapia com ofatumumabe.

Hepatite B

Ocorreram alguns casos de infecção e reativação do vírus da hepatite B (HBV), podendo resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e óbito, em pacientes tratados com fármacos classificados como anticorpos citolíticos direcionados a CD20, incluindo ofatumumabe.

Os casos foram reportados em pacientes positivos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e também naqueles que são positivos para anticorpo central da hepatite B (anti-HBc) mas negativos para HBsAg. A reativação também ocorreu em pacientes que aparentavam ter resolvido a infecção por hepatite B (ou seja, HBsAg negativo, anti-HBc positivo e anticorpo de superfície de hepatite B [anti-HBs] positivo).

A reativação do HBV é definida como um aumento abrupto na replicação do HBV, manifestando-se como um rápido aumento dos níveis séricos de DNA-HBV ou pela detecção de HBsAg em uma pessoa que previamente era HBsAg negativo e anti-HBc positivo. A reativação da replicação do HBV é geralmente seguida por hepatite, ou seja, aumento dos níveis de transaminases e, em casos mais graves, dos níveis de bilirrubina, insuficiência hepática e óbito.

Todos os pacientes devem ser investigados para a infecção pelo HBV, pela medição de HBsAg e anti-HBc antes do início do tratamento com ofatumumabe. Para os pacientes com evidência de infecção prévia com hepatite B (HBsAg negativo, anti-HBc positivo), médicos com experiência no tratamento desta doença devem ser consultados para o início e monitoramento da terapia antiviral HBV. O tratamento com ofatumumabe não deve ser iniciado em pacientes com evidência de infecção por hepatite B (HBsAg positivo) até que a infecção tenha sido tratado de forma adequada.



Pacientes com evidência de infecção prévia pelo HBV devem ser monitorados para sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou a reativação do HBV durante o tratamento e por 6-12 meses após a última infusão de ofatumumabe. A reativação do HBV tem sido relatada por até 12 meses após a conclusão do tratamento. A descontinuação da terapia antiviral HBV deve ser discutida com médicos com experiência no tratamento da hepatite B.

Em pacientes que desenvolvem reativação do HBV ao receber ofatumumabe, este e qualquer quimioterapia concomitante devem ser interrompidos imediatamente e o tratamento adequado instituído. Não existem dados suficientes sobre a segurança de retomar tratamento com ofatumumabe em pacientes que desenvolvem a reativação do HBV. O reinício do tratamento com ofatumumabe em pacientes cuja reativação do HBV é esclarecida deve ser discutido com médicos com experiência no tratamento de hepatite B.

Doença cardiovascular

Os pacientes com história de doença cardíaca devem ser monitorizados atentamente. O uso de ofatumumabe deve ser suspenso no caso de pacientes que apresentam arritmias cardíacas graves ou potencialmente fatais.

Obstrução intestinal

Houve relatos de casos de obstrução intestinal em pacientes sob terapia com anticorpos monoclonais anti-CD20, entre eles o ofatumumabe. Os pacientes que apresentam dor abdominal, sobretudo de forma precoce, no curso da terapia com ofatumumabe devem ser avaliados, instituindo-se tratamento adequado.

Monitorização laboratorial

Foram reportados casos de citopenia, incluindo neutropenia prolongada e de início tardio durante o tratamento com ofatumumabe. Deve-se obter um hemograma completo, incluindo contagem de neutrófilos e de plaquetas, em intervalos regulares, durante a terapia com ofatumumabe, e com frequência ainda maior no caso de pacientes que desenvolvem citopenias. Deve-se considerar o manejo adequado caso ocorram citopenias.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não se realizaram estudos para investigar os efeitos do ofatumumabe sobre o desempenho ao dirigir ou sobre a habilidade de operar máquinas. Não se prevê nenhum efeito prejudicial sobre tais atividades com base na farmacologia do ofatumumabe. É preciso ter em mente as condições clínicas do paciente e o perfil das RAMs (reações adversas ao medicamento) decorrentes do uso de ofatumumabe ao considerar a capacidade do paciente de realizar tarefas que requerem raciocínio e habilidades motoras ou cognitivas.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há dados sobre o uso de ofatumumabe em mulheres grávidas. O efeito sobre a gravidez humana é desconhecido. Deve-se tomar precauções para evitar a gravidez, usando-se métodos anticoncepcionais adequados durante a terapia com ofatumumabe e por pelo menos seis meses após o último tratamento com esse fármaco. O ofatumumabe não deve ser administrado a mulheres grávidas, a menos que os possíveis benefícios para a mãe superem os possíveis riscos para o feto.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relacionados à toxicidade materna, à gravidez ou ao desenvolvimento embrionário/fetal.

Lactação

O uso seguro de ofatumumabe em seres humanos durante a lactação ainda não foi estabelecido. Não se sabe se o ofatumumabe é secretado no leite humano. Contudo, a IgG humana é secretada no leite. Dados publicados sugerem que o consumo de leite materno por neonatos ou crianças não resulta na absorção substancial desses anticorpos maternos pela circulação. Como não se conhecem os efeitos da exposição gastrointestinal local e da exposição sistêmica limitada ao ofatumumabe, deve-se ter cuidado na administração desse medicamento a mulheres que amamentam.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do ofatumumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade de homens e mulheres não foram avaliados em estudos com animais.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ofatumumabe não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da clorambucila ou da mostarda do ácido fenilacético, seu metabólito ativo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

O produto deve ser armazenado sob refrigeração em temperatura de +2°C a +8°C, protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. O frasco-ampola deve ser mantido em sua embalagem original até o momento de uso do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Líquido de transparente a opalescente, de incolor a amarelo-pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

O ofatumumabe é indicado para infusão intravenosa e deve ser diluído antes da administração (ver o item Modo de Uso).

O ofatumumabe deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de terapia oncológica e em ambiente onde haja disponibilidade imediata de instalações completas de ressuscitação.

Pré-medicação

Os pacientes devem ser pré-medicados de 30 minutos a 2 horas antes da infusão de ofatumumabe e de acordo com o seguinte esquema posológico:

LLC não tratada previamente:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1000 mg (ou equivalente), e
- anti-histamínico oral ou intravenoso (difenidramina 50 mg ou cetirizina 10 mg ou equivalente), e
- corticosteroide intravenoso (prednisolona 50 mg ou equivalente).

Após a primeira e segunda infusões, se o indivíduo não apresentar uma reação medicamentosa adversa grave (ADR), a pré-medicação com um corticosteroide para infusões subsequentes pode ser reduzida ou omitida, a critério do médico.

LLC com recidiva ou refratária:

- paracetamol oral (acetaminofeno) 1000 mg (ou equivalente), em combinação a
- anti-histamínicos orais ou por via intravenosa (difenidramina 50 mg ou cetirizina 10 mg ou equivalente), e
- corticosteroides por via intravenosa (prednisolona 100 mg ou equivalente).

Se a segunda infusão se concluir sem reação medicamentosa adversa grave, a dose de corticosteroides poderá ser reduzida para infusão número 3 até 8, segundo critério do médico.

Antes da nona infusão (primeira infusão mensal), os pacientes devem receber a dose completa dos agentes de pré-medicação, conforme descrito acima. Se a nona infusão se concluir sem reação medicamentosa adversa grave, a dose poderá ser reduzida ao equivalente a 50 mg de prednisolona, segundo critério do médico.

Posologia

LLC não tratada previamente:

A dose recomendada e programada é 300 mg no dia 1, depois de 1 semana seguida por 1000 mg no dia 8 (ciclo 1), seguida por 1000 mg no dia 1 de ciclos subsequentes até a melhor resposta ou um máximo de 12 ciclos (a cada 28 dias).

Primeira infusão

A velocidade inicial da primeira infusão de ofatumumabe deve ser de 12 mL/h. Durante a infusão, a velocidade deve ser elevada a cada 30 minutos a um máximo de 400 mL/h (vide Modo de usar).

Infusões subsequentes

Se a primeira infusão foi concluída sem Reações Adversas graves relacionadas à infusão, as infusões subsequentes podem iniciar em uma velocidade de 25 mL/h e devem ser elevadas a cada 30 minutos até um máximo de 400 mL/h (vide Modo de usar).

LLC com recidiva ou refratária:

A dose recomendada de ofatumumabe é de 300 mg na primeira infusão e 2.000 mg em todas as infusões subsequentes. O esquema de tratamento é de oito infusões consecutivas, uma por semana, seguidas, após intervalo de quatro a cinco semanas, de quatro infusões consecutivas, uma a cada quatro semanas.

Primeira e segunda infusão

A velocidade inicial da primeira e da segunda infusão de ofatumumabe deve ser de 12 mL/hora. Durante a infusão, essa velocidade deve ser aumentada a cada 30 minutos, até o máximo de 200 mL/hora (ver o item Modo de Usar).

Infusões subsequentes

Se a segunda infusão se concluir sem reações adversas ao medicamento (RAMs) graves, as infusões remanescentes poderão iniciar-se à velocidade de 25 mL/hora, que deverá ser aumentada a cada 30 minutos até o máximo de 400 mL/hora (ver o item Modo de Usar).

Modificação da dose e reinício da terapia em indivíduos com LLC não tratada previamente e LLC com recidiva ou refratária:

As RAMs relacionadas à infusão podem levar à redução das velocidades de infusão.

- No caso de RAM leve ou moderada, deve-se interromper a infusão e, quando as condições do paciente se estabilizarem, reiniciá-la com a metade da velocidade usada no momento da interrupção. Se a velocidade de infusão não tiver sido aumentada em relação à inicial de 12 mL/hora de antes da interrupção devido à RMA, a infusão deve ser reiniciada em 12 mL/hora (velocidade de infusão inicial padrão). Pode-se continuar a aumentar a velocidade de infusão, de acordo com os procedimentos padrão, segundo o critério do médico e a tolerância do paciente (não se deve exceder o dobro da velocidade a cada 30 minutos).

- Em caso de RAM grave, a infusão deve ser interrompida, reiniciando-se à velocidade de 12 mL/hora quando as condições do paciente se estabilizarem. Pode-se continuar a aumentar a velocidade de infusão, de acordo com os procedimentos padrão, segundo o critério do médico e a tolerância do paciente (não se deve exceder um aumento da velocidade a cada 30 minutos).

Populações

- Pediátrica

A segurança e a efetividade do ofatumumabe ainda não foram estabelecidas no grupo de pacientes em idade pediátrica.

- Idosos

Não se observou nenhuma diferença substancial de segurança e eficácia relacionada à idade (ver Resultados de Eficácia). Com base nos dados de segurança e eficácia disponíveis sobre pacientes idosos, nenhum ajuste posológico é necessário (ver, em Farmacocinética, o item Populações Especiais de Pacientes).

- Insuficiência renal

Não se realizou nenhum estudo formal sobre ofatumumabe em pacientes com insuficiência renal. Contudo, é improvável que essa população necessite de modificação de dose (ver, em Farmacocinética, o item Populações Especiais de Pacientes).

- Insuficiência hepática

Não se realizou nenhum estudo formal sobre ofatumumabe em pacientes com insuficiência hepática. Contudo, é improvável que essa população necessite de modificação de dose (ver, em Farmacocinética, o item Populações Especiais de Pacientes).

Modo de usar

O concentrado para solução para infusão só deve ser misturado com a solução de cloreto de sódio a 0,9% para infusão. Não se recomenda misturar ofatumumabe com nenhuma outra droga em bolsa de infusão.

1. Antes de diluir ofatumumabe

Antes da diluição, checar o concentrado de ofatumumabe quanto à presença de matéria particulada e de descoloração. O ofatumumabe deve ser uma solução incolor a amarelo-pálido. Não usar o concentrado de ofatumumabe caso se identifique descoloração.

Não agite o frasco-ampola de ofatumumabe para fazer essa inspeção.

2. Como preparar a solução para infusão

Deve-se diluir o concentrado de ofatumumabe em solução salina antes da administração usando-se técnica asséptica.

Dose de 300 mg (use três frascos-ampola, num total de 15 mL, sendo 5 mL por frasco-ampola):

- Retirar e descartar 15 mL de uma bolsa de 1.000 mL de cloreto de sódio a 0,9% para infusão.
- Retirar 5 mL de ofatumumabe de cada um dos três frascos e injetar no interior da bolsa de 1.000 mL.
- Não agitar. Misturar a solução diluída virando a bolsa suavemente para baixo (invertendo a posição).

Dose de 1000 mg (use um frasco-ampola, num total de 50 mL, sendo 50 mL por frasco-ampola):

- Retirar e descartar 50 mL de uma bolsa de 1.000 mL de cloreto de sódio a 0,9% para infusão.
- Retirar 50 mL de ofatumumabe do frasco (50 mL) e injetar no interior da bolsa de 1.000 mL.
- Não agitar. Misturar a solução diluída virando a bolsa suavemente para baixo (invertendo a posição).

Dose de 2.000 mg (use 2 frascos-ampola, num total de 100 mL, sendo 50 mL por frasco-ampola)

- Retirar e descartar 100 mL de uma bolsa de 1.000 mL de cloreto de sódio a 0,9% para infusão.
- Retirar 50 mL de ofatumumabe de cada um dos 2 frascos (total de 100 mL) e injetar no interior da bolsa de 1.000 mL.
- Não agitar. Misturar a solução diluída virando a bolsa suavemente para baixo.

Dose de 2.000 mg (use 20 frascos-ampola, num total de 100 mL, sendo 5 mL por frasco-ampola)

- Retirar e descartar 100 mL de uma bolsa de 1.000 mL de cloreto de sódio a 0,9% para infusão.
- Retirar 5 mL de ofatumumabe de cada um dos 20 frascos (total de 100 mL) e injetar no interior da bolsa de 1.000 mL.
- Não agitar. Misturar a solução diluída virando a bolsa suavemente para baixo.

3. Administração

O ofatumumabe não deve ser administrado por infusão IV rápida nem em bolus. Administrar usando uma bomba de infusão IV.

O concentrado de ofatumumabe em solução para infusão não contém conservantes. Portanto, deve-se realizar a diluição em condições assépticas. A solução diluída para infusão deve ser armazenada em temperaturas inferiores a 25°C e utilizada dentro de 24 horas após a preparação. Após esse prazo, descartar toda solução não utilizada.

O ofatumumabe não deve ser misturado nem administrado com a infusão de outros produtos medicinais ou soluções intravenosas. Para evitar que isso ocorra, irrigue o cateter com cloreto de sódio a 0,9% antes e após a administração do ofatumumabe.

LLC não tratada previamente:

Para a primeira infusão, administrar por 4,5 horas (ver o item Posologia) e ser administradas através de um cateter periférico ou um cateter de demora, de acordo com o esquema abaixo:

Esquema para a infusão 1

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 infusão concluir-se sem uma reação adversa grave, as infusões remanescentes de 1000 mg (2-13) devem ser administradas durante quatro horas (ver o item Posologia), através de uma veia periférica ou de um cateter, de acordo com o esquema abaixo:

Esquema para as infusões 2 a 13

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

LLC com recidiva ou refratária:

Tanto a primeira como a segunda infusão devem durar 6,5 horas (ver o item Posologia) e ser administradas através de um cateter periférico ou um cateter de demora, de acordo com o esquema abaixo:

Esquema para as infusões 1 e 2

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

Se a segunda infusão concluir-se sem uma reação adversa grave, as infusões remanescentes (3-12) devem ser administradas durante quatro horas (ver o item Posologia), através de uma veia periférica ou de um cateter, de acordo com o esquema abaixo:

Esquema para as infusões 3 a 12

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

O perfil de segurança geral de ofatumumabe em LLC (não tratada previamente e com recidiva ou refratária) é com base em dados de 511 indivíduos em estudos clínicos (vide Estudos Clínicos). Isso inclui 250 indivíduos tratados com ofatumumabe isoladamente (em indivíduos com LLC recidivada ou refratária) e 261 indivíduos tratados em combinação com um agente alquilante (em indivíduos com LLC não tratados previamente que não são apropriados para uma terapia à base de fludarabine).

As Reações Adversas mais frequentemente observadas em indivíduos que receberam ofatumumabe em estudos clínicos foram reações relacionadas à infusão, que ocorreram em 68% (348/511) dos indivíduos a qualquer momento durante o tratamento. A maioria das reações à infusão foi Grau 1 e Grau 2 em gravidade. Oito por cento dos indivíduos apresentaram reações à infusão Grau ≥ 3 a qualquer momento durante o tratamento. Dois por cento das reações à infusão causaram descontinuação do tratamento. Não houve reações fatais à infusão. No estudo pivotal (OMB110911), neutropenia prolongada (definida como neutropenia Grau 3 ou 4 não se resolveu entre 24 e 42 dias do último tratamento) foi relatada em 41 indivíduos (23 indivíduos tratados com ofatumumabe e clorambucila, 18 indivíduos tratados com clorambucila isoladamente). Nove indivíduos tratados com ofatumumabe e clorambucila e 3 indivíduos tratados com clorambucila isoladamente apresentaram neutropenia com início tardio, definida como neutropenia Grau 3 ou 4, com início pelo menos 42 dias após o último tratamento.



As reações adversas relatadas com ofatumumabe isoladamente ou em combinação com um agente alquilante estão listadas abaixo por frequência. As categorias de frequência usadas são:

Muito comuns	> 1/10
Comuns	> 1/100 e < 1/10
Incomuns	> 1/1.000 e < 1/100
Raras	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reações muito comuns (>1/10): neutropenia, náusea*, *rash**, pirexia*.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): hipersensibilidade*, taquicardia*, hipertensão*, hipotensão*, dor faringolaríngea*, dispneia*, tosse*, broncoespasmo*, desconforto torácico*, congestão nasal*, hipóxia*, diarreia*, prurido*, urticária*, rubor*, lombalgia*, fadiga*, calafrios*, tremores*, hiper-hidrose*, síndrome de liberação de citocinas*.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reações anafiláticas, inclusive choque anafilático*, síndrome da lise tumoral, obstrução do intestino delgado, bradicardia*, edema pulmonar*.

*Esses eventos são provavelmente atribuíveis ao ofatumumabe no quadro de uma reação à infusão e, normalmente ocorrem tipicamente após o início da infusão e dentro de 24 horas após a conclusão desta (ver o item Advertências e Precauções).

Dados pós-comercialização

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): hepatite B (infecção e reativação) (ver o item Advertências e Precauções)

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem dados provenientes dos estudos clínicos sobre a superdose de Arzerra®.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0316
Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira
CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited - Harmire Road, Barnard Castle, Durham DL12 8DT - Inglaterra

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464, Rio de Janeiro, RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Arzerra_inj_GDS_011_L0537



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
27/03/2015	Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2012	0977259/12-6	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	16/03/2015	Inclusão Inicial do Texto de Bula <u>VPS</u> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO <u>VP</u> ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ CT 3 FA VD INC X 5 ML 20 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML