

Arzerra  
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.  
Solução injetável  
20mg/mL

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Arzerra®**  
ofatumumab

## 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:  
ofatumumab.....100 mg  
excipientes.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco-ampola com 50 mL contém:  
ofatumumab.....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 alemtuzumab ou em pacientes refratários à fludarabina e para os quais alemtuzumab é inapropriado.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ofatumumab 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 ofatumumab 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 ofatumumab 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/m<sup>2</sup> via oral nos dias 1 a 7 a cada 28 dias) ou clorambucila isoladamente (10 mg/m<sup>2</sup> 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 ofatumumab e 32% receberam de 7 a 12 ciclos. A mediana do número de ciclos concluídos em indivíduos foi 6 (dose total de ofatumumab 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.

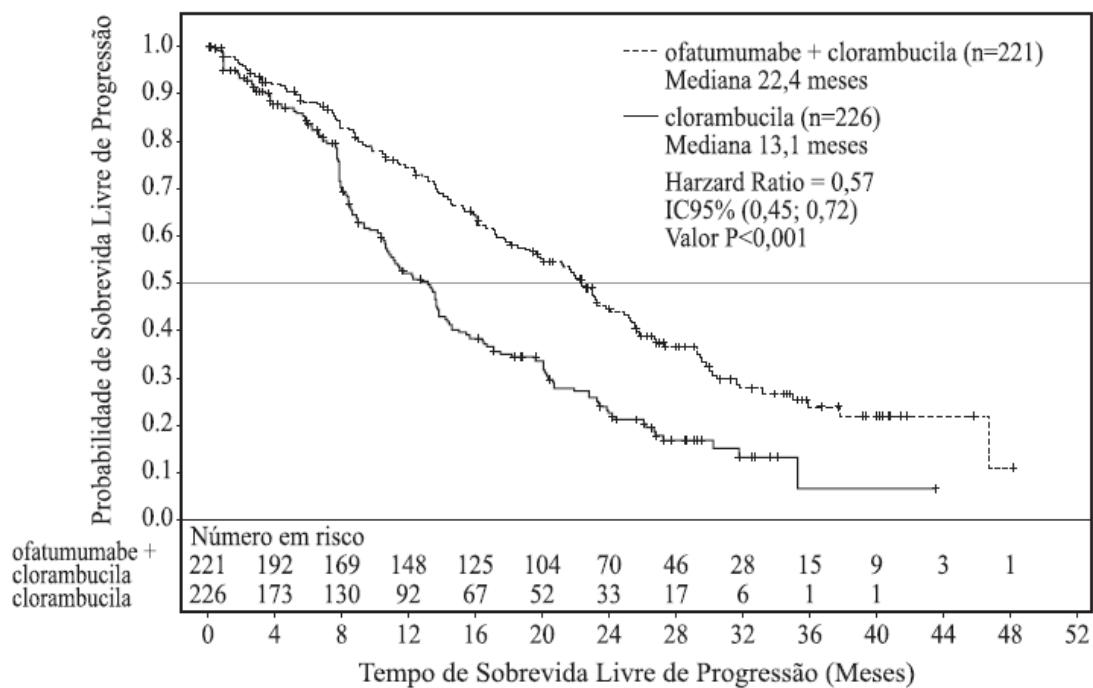
O ofatumumab em combinação com clorambucila revelou uma melhora estatisticamente significativa de 71% na mPFS em comparação à clorambucila isoladamente (HR: 0,57; 95% CI: 0,45-0,72) (vide Tabela 1, Figura 1). Um benefício na PFS com a adição de ofatumumab foi observado em todos os indivíduos, incluindo os com características biológicas de risco desfavorável (como deleção de 17p ou 11q, deausência de mutação de IgVH, β2M >3500 µg/L e ZAP-70).

**Tabela 1. Resumo da PFS com ofatumumab 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)	ofatumumab 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 ofatumumab em combinação com clorambucila comparado a clorambucila em LLC não tratada previamente**

IRC-Resultado secundário avaliado	clorambucila (N=226)	ofatumumab 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)	ofatumumab 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 mímina, N= Número, ORR= Taxa de resposta Global

O estudo OMB115991 avaliou a eficácia de ofatumumab em combinação com bendamustina em 44 indivíduos com LLC não tratada previamente considerados inapropriados para tratamento à base de fludarabina. Os indivíduos receberam ofatumumab 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/m<sup>2</sup> 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 ofatumumab 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 ofatumumab 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 ofatumumab 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 alemtuzumabe (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 alemtuzumabe. 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 ofatumumab 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 ofatumumab 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe e que não foram incluídos em nenhum dos dois grupos acima foi tratado com ofatumumab; 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 alemtuzumabe e fludarabina e em 46% do grupo refratário à fludarabina e com linfonodos tipo *bulky*. Doença progressiva como melhor resposta representou 5% no grupo refratário a alemtuzumabe e fludarabina e 8% no refratário à fludarabina e com linfonodos tipo *bulky*.

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

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

Também se demonstrou melhora dos componentes dos critérios de resposta do NCIWG. Incluíram-se melhorias 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.**

Desfecho de eficácia ou parâmetro hematológico <sup>a</sup>	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 <sup>9</sup> /L)	36/71 (51)	40/94 (43)
Resolução completa dos sintomas constitucionais <sup>b</sup>	21/47 (45)	37/61 (61)
Linfadenopatia <sup>c</sup>		
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 <sup>9</sup> /L no momento basal a aumento >50% a partir do momento basal ou >100x10 <sup>9</sup> /L após o momento basal	19/50 (38)	29/63 (46)
Neutrófilos de <1x10 <sup>9</sup> /L no momento basal a >1,5x10 <sup>9</sup> /L após o momento basal	1/17 (6)	3/13 (23)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 ofatumumab (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; 1<sup>a</sup> dose: 500 mg; 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> 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 ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG<sub>1</sub>) que se liga especificamente a um epítopo 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 epítopo 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  $C_{\text{máx}}$  era de 63  $\mu\text{g}/\text{mL}$  após a primeira infusão (300 mg); depois da oitava infusão semanal (sétima infusão de 2.000 mg), a média geométrica do valor da  $C_{\text{máx}}$  passou a ser de 1.391  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , e a média geométrica do valor da  $ASC_{(0-\infty)}$  era de 463.418  $\mu\text{g.h}/\text{mL}$ ; após a décima segunda infusão (quarta infusão mensal; 2.000 mg), a média geométrica do valor da  $C_{\text{máx}}$  era de 827  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e a média geométrica da  $ASC_{(0-\infty)}$  foi de 203.536  $\mu\text{g.h}/\text{mL}$ . Em indivíduos com LLC não tratada previamente que recebem ofatumumabe e clorambucila, os valores  $C_{\text{máx}}$  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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 241  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e 285  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente; o valor da média geométrica  $ASC_{(0-\infty)}$  no quarto ciclo foi 65.100  $\mu\text{g.h}/\text{mL}$ .

#### **Distribuição**

O ofatumumabe apresenta pequeno volume de distribuição, com valores médios de  $V_{\text{ss}}$  (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  $C_{\text{máx}}$  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  $\text{mL}/\text{h}$  (variação de 4,3-1.122  $\text{mL}/\text{h}$ ) e 1,3 dia (variação de 0,2-6,0 dias) após a primeira infusão; de 8,5  $\text{mL}/\text{h}$  (variação de 1,3-41,5  $\text{mL}/\text{h}$ ) e 11,5 dias (variação de 2,3-30,6 dias) após a quarta infusão; de 11,7  $\text{mL}/\text{h}$  (variação de 3,9-54,2  $\text{mL}/\text{h}$ ) e 13,6 dias (variação de 2,4-30,6 dias) após a oitava infusão; e de 12,1  $\text{mL}/\text{h}$  (variação de 3,0-233  $\text{mL}/\text{h}$ ) 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  $\text{mL}/\text{h}$  (variação 4,1-146  $\text{mL}/\text{h}$ ) 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  $C_{\text{máx}}$  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 intravensosa 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 anamnéstica 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 à 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 apresentavam 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 tratada 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 gastrintestinal 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
- corticosteroídes por via intravenosa (prednisolona 100 mg ou equivalente).

Se a segunda infusão se concluir sem reação medicamentosa adversa grave, a dose de corticosteroídes 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  $\geq 3$  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\*, hipoxia\*, 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](http://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 Nº 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

  
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK  
**0800 701 22 33**

**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