

2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ȘI EVALUARE RISC:

1. anamneza, examen clinic
2. hemoleucograma + formula leucocitară
3. examen medular
4. imunofenotiparea limfocitelor din sânge și/sau măduva prin citometrie în flux sau
5. examen histopatologic + teste imunohistochimice
6. testele citogenetice și de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serica, funcția renală, funcția hepatică
8. examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
9. testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înainte începerii tratamentului (cel puțin AgHBs și anti HBc) deoarece pacienții cu hepatita activă trebuie excluși din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluați și să primească acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicație

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze:

LLC netratată anterior:

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4 - 5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

Mod de administrare:

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluția pentru perfuzie se obține prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) și trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei inițiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacții rata de perfuzie va crește (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore și 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creștere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.
 - În cazul unor reacții adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
 - În cazul unei reacții adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare:

- Evaluare preterapeutică
 - Verificarea diagnosticului
 - Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezența/absența semne B, hemograma completă
 - înregistrare status performanță (ECOG)
 - hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
 - alte analize de biochimie, funcție renală, hepatică și ionograma
 - teste virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
 - opțional, deleția 17 / mutație p53
 - evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc apariție sindrom de liza tumorală cu prevenția și tratarea acestuia

- Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariția neutropeniei prelungite și a neutropeniei cu debut întârziat.
- Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab.
 - În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecțioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.
 - Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab și timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienții cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent.

Modificări de doze:

- toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală ușoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Evaluarea eficacității terapeutice se face pe baza criteriilor de răspuns recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al Național Cancer Institute Working Group (NCIWG).

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții severe și recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariția de aritmii cardiace grave sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.