

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ОФАТУМУМАБ (OFATUMUMAB)

Склад:

діюча речовина: офатумумаб;

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.
Код АТХ L01X C10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Офатумумаб є людським моноклональним антитілом (IgG1), що специфічно зв'язується з епітопом, який включає як малу, так і велику позаклітинні петлі молекули CD20. Молекула CD20 є трансмембранним фосфопротеїном, який експресується на В-лімфоцитах, від пре-В клітин до зрілих В-лімфоцитів, а також на клітинах В-клітинних пухлин. В-клітинні пухлини включають хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) (який, як правило, супроводжується більш низьким ступенем експресії CD20) і неходжкінські лімфоми (в >90% пухлин рівень експресії CD20 високий). При зв'язуванні з антитілом молекула CD20 залишається на мембрані клітини, не видаляється з її поверхні та не потрапляє в клітину.

Зв'язування офатумумабу з розміщеним біля мембрани специфічним епітопом молекули CD20 викликає зв'язування та активацію комплементу на поверхні клітини, що призводить до розвитку комплементзалежної цитотоксичної реакції і лізису пухлинних клітин. Було продемонстровано, що офатумумаб викликає помітний лізис клітин, що супроводжується високим рівнем експресії захисних молекул комплементу. Крім того, зв'язування офатумумабу викликає загибель клітин завдяки механізму антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Було також продемонстровано, що офатумумаб викликає лізис клітин як з високою, так і з низькою експресією CD20, а також клітин, стійких до ритуксимабу.

У пацієнтів з гемобластозами вміст В-клітин в крові знижувався вже після першої інфузії офатумумабу. У пацієнтів з рефрактерним ХЛЛ середнє зниження вмісту В-клітин в крові після першої інфузії становило 22%, а після 8-ої інфузії — 92%. У більшості пацієнтів вміст В-клітин в крові залишався низьким протягом всього курсу лікування, а потім поступово відновлювався (в середньому зниження кількості В-клітин склало 69% порівняно з вихідним рівнем через 3 місяці після завершення курсу лікування офатумумабом).

Існує можливість формування імунної відповіді до білкових препаратів, подібних до офатумумабу, однак можливість утворення антитіл до офатумумабу менша, оскільки офатумумаб є людським антитілом, що викликає загибель В-клітин.

В основному клінічному дослідженні (Нх-CD20-406) були досліджені зразки плазми 180 пацієнтів, хворих на ХЛЛ, які отримували офатумумаб. Антитіла до офатумумабу не були виявлені у 82 пацієнтів (81 з яких прийняв щонайменше 8 інфузій та 61 з яких прийняв всі 12 інфузій), які мали достатньо низьку концентрацію офатумумабу в крові, щоб її можна було виявити.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Препарат Офатумумаб вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії; тому абсорбція не застосовується. Максимальні концентрації офатумумабу в сироватці крові, як правило, спостерігалися наприкінці або незабаром після завершення інфузії. Дані з фармакокінетики були отримані щодо 146 пацієнтів з рефрактерним ХЛЛ. Геометричне середнє для C_{max} становило 63 мкг/мл після першої інфузії (300 мг); після восьмої щотижневої інфузії (сьомої інфузії в дозі

2000 мг) геометричне середнє для C_{\max} становило 1482 мкг/мл, а геометричне середнє для $AUC_{(0-\infty)}$ становило 674,463 мкг×год/мл; після дванадцятої інфузії (четвертої щомісячної інфузії; 2000 мг) геометричне середнє для C_{\max} становило 881 мкг/мл, а геометричне середнє для $AUC_{(0-\infty)}$ становило 265,707 мкг×год/мл.

Розподіл. Офатумумаб має невеликий об'єм розподілу, з середніми значеннями V_{ss} в діапазоні 1,7-5,1 л в різних дослідженнях, при різних дозах та під час всіх інфузій.

Метаболізм. Офатумумаб — це білок, для якого звичайний шлях метаболізму полягає в руйнуванні наявними протеолітичними ферментами до пептидів і окремих амінокислот. Тому класичні дослідження біотрансформації препарату не проводились.

Виведення. Офатумумаб виводиться з організму двома шляхами: не зв'язаним з мішенню, як і всі інші молекули IgG, і обумовленим взаємодією з мішенню, а саме зв'язуванням з В-клітинами. Після першої інфузії офатумумабу спостерігається швидке та стійке зниження кількості $CD20^+$ В-клітин, залишаючи зменшену кількість $CD20^+$ клітин для зв'язування антитілами при наступних інфузіях препарату. В результаті, при наступних інфузіях офатумумабу значення його кліренсу будуть нижче, а значення $t_{1/2}$ — значно вище, ніж при першій його інфузії; при повторних щотижневих інфузіях значення AUC і C_{\max} збільшувалися значно більшою мірою, ніж цього очікували для можливого накопичення офатумумабу, розрахованого на основі даних, отриманих при першій інфузії.

В дослідженнях за участю пацієнтів з ХЛЛ середні значення для кліренсу та $t_{1/2}$ становили 64 мл/год (діапазон 4,3-1122 мл/год) та 1,3 дня (діапазон 0,2-6,0 дня) після першої інфузії, 8,5 мл/год (діапазон 1,3-41,5 мл/год) та 11,5 дня (діапазон 2,3-30,6 дня) після четвертої інфузії, 9,5 мл/год (діапазон 2,2-23,7 мл/год) та 15,8 дня (діапазон 8,8-61,5 дня) після восьмої інфузії, та 10,1 мл/год (діапазон 3,3-23,6 мл/год) та 13,9 дня (діапазон 9,0-29,2 дня) після дванадцятої інфузії.

Особливі групи пацієнтів

Особи літнього віку (65 років або більше). Як було продемонстровано під час перехресного популяційного аналізу фармакокінетики у пацієнтів віком від 21 до 86 років в різних дослідженнях, вік суттєво не впливав на фармакокінетику офатумумабу.

Стать. Під час перехресного аналізу було продемонстровано, що стать мала помірний вплив (14–25%) на фармакокінетику офатумумабу — у жінок C_{\max} і AUC були дещо вище (в групі для цього аналізу 41% пацієнтів були чоловіками і 59% — жінками). Ця різниця була оцінена як така, що не має клінічного значення, тому коригування дози залежно від статі пацієнта не потрібне.

Порушення функції нирок. В перехресному популяційному аналізі у пацієнтів з показниками кліренсу креатиніну в діапазоні від 33 до 287 мл/хв було визначено, що клінічно значимий взаємозв'язок між значеннями кліренсу креатиніну, визначений до інфузії офатумумабу, і фармакокінетикою останнього був відсутнім. Корекція дози препарату не потрібна для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну >30 мл/хв). Щодо пацієнтів із серйозним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) дані про фармакокінетику офатумумабу відсутні.

Порушення функції печінки. Немає фармакокінетичних даних щодо пацієнтів з порушеннями функції печінки. Такі молекули IgG1, як офатумумаб, катаболізуються за участю звичайних протеолітичних ферментів, розповсюдженість яких не обмежується тканинами печінки; тому зміни функції печінки навряд чи матимуть вплив на виведення офатумумабу.

Клінічні дослідження.

Клінічна ефективність препарату Офатумумабу була продемонстрована в основному дослідженні, Нх-CD20-406 (з однією групою, відкрите, багатоцентрове), та в одному додатковому дослідженні, Нх-CD20-402 (відкрите, пошуку діапазону доз, багатоцентрове).

Нх-CD20-406. Офатумумаб застосовували як монотерапію 223 пацієнтам з ХЛЛ. Середній вік пацієнтів становив 64 роки, більшість із них були чоловіки (73%) та представники європеїдної раси (96%). Пацієнти отримали в середньому 5 попередніх курсів лікування, включаючи ритуксимаб (57%). З цих 223 пацієнтів 95 пацієнтів були стійкими до терапії флударабіном і алектузумабом. Згідно з вихідними цитогенетичними даними, 36 пацієнтів мали нормальний каріотип, а хромосомні аберації були виявлені у 174 пацієнтів; 47 пацієнтів з делецією 17p, 73

пацієнти з делецією 11q, 23 пацієнти з трисомією 12q і 31 пацієнт з делецією 13q як єдиної аберації.

Загальна відповідь становила 49% у пацієнтів, стійких до флударабіну і алемтузумабу (резюме даних з ефективності, отриманих у дослідженні, див. у таблиці 1).

Таблиця 1. Резюме відповіді на лікарський засіб Офатумумабу пацієнтів з ХЛЛ

(Первинна) кінцева точка ¹	Пацієнти, стійкі до флударабіну і алемтузумабу n = 95
Загальна частота відповіді Пацієнти, які відповіли на лікування, n (%) 95,3% ДІ (%)	47 (49) 39, 60
Частота відповіді у пацієнтів, які мали попередню терапію ритуксимабом Пацієнти, які відповіли на лікування, n (%) 95% ДІ (%)	25/56 (45) 31, 59
Частота відповіді у пацієнтів з хромосомними аномаліями делеція 17p Пацієнти, які відповіли на лікування, n (%) 95% ДІ (%) делеція 11q Пацієнти, які відповіли на лікування, n (%) 95% ДІ (%)	10/27 (37) 19, 58 15/32 (47) 29, 65
Середня загальна виживаність Місяці 95% ДІ	13,9 9,9, 18,6
Виживаність без прогресування Місяці 95% ДІ	4,6 3,9, 6,3
Середня тривалість відповіді Місяці 95% ДІ	5,5 3,7, 7,2
Середній час до наступної терапії ХЛЛ Місяці 95% ДІ	8,5 7,2, 9,9
¹ Загальну частоту відповіді оцінювала незалежна комісія, використовуючи посібник щодо ХЛЛ робочої групи Національного інституту раку (NCIWG).	

Переваги також були продемонстровані у компонентах критеріїв відповіді NCIWG. До їх числа належать переваги, пов'язані з конституційними симптомами, лімфаденопатією, органомегалією або цитопенією (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Резюме клінічної користі з мінімальною тривалістю 2 місяці для пацієнтів з патологічними показниками на початку дослідження

Кінцева точка ефективності або гематологічний параметр ^a	Суб'єкти з користю/ суб'єкти з патологічними показниками на вихідному рівні
	Пацієнти, стійкі до флударабіну і алемтузумабу

Число лімфоцитів ≥50% зниження Нормалізація ($\leq 4 \times 10^9/\text{л}$)	49/71 (69) 36/71 (51)
Повне зникнення конституційних симптомів ^b	21/47 (45)
Лімфаденопатія ≥50% зменшення Повне зникнення	51/88 (58) 17/88 (19)
Спленомегалія ≥50% зменшення Повне зникнення	27/47 (57) 23/47 (49)
Гепатомегалія ≥50% зменшення Повне зникнення	14/24 (58) 11/24 (46)
Гемоглобін <11 г/дл на вихідному рівні до >11 г/дл після проведення лікування	12/49 (24)
Число тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ на вихідному рівні до >50% підвищення або $> 100 \times 10^9/\text{л}$ після проведення лікування	19/50 (38)
Нейтрофіли $< 1 \times 10^9/\text{л}$ на вихідному рівні до $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$	1/17 (6)
^a Виключено візити пацієнтів з дати першого переливання, лікування еритропоетином або лікування факторами росту. Для пацієнтів з відсутніми вихідними даними, останні скринінгові/позапланові дані були перенесені на вихідний рівень. ^b Повне зникнення конституційних симптомів (лихоманка, нічне потіння, втома, втрата ваги), визначене як наявність будь-яких симптомів на початку дослідження, з подальшою відсутністю таких симптомів. ^c Лімфаденопатія вимірюється за сумою лімфовузлів найбільших діаметрів (SPD), що визначається за допомогою фізикального обстеження.	

Hx-CD20-402. Дослідження з вивчення діапазону доз було проведено за участю 33 пацієнтів з рецидивним або рефрактерним ХЛЛ. Лікування офатумумабом (4 щотижневі інфузії) мало результатом 50% об'єктивної відповіді в групі прийому найвищої дози (n=27; перша доза: 500 мг; друга, третя та четверта дози: 2000 мг), включало 12 часткових ремісій та одну вузлову часткову ремісію. Для групи прийому найвищої дози середній час до прогресування становив 15,6 тижня (95% ДІ: 15-22,6 тижня) в загальній популяції та 23 тижні (ДІ: 20-31,4 тижня) у пацієнтів, які відповіли на лікування. Тривалість відповіді становила 16 тижнів (ДІ: 13,3 – 19,0 тижня), а час до наступної терапії ХЛЛ становив 52,4 тижня (ДІ: 36,9 – не визначений).

Результати доклінічної оцінки безпеки.

Доклінічні дослідження не виявили жодних особливих загроз для людини.

Внутрішньовенне та підшкірне введення тваринам мало результатом очікуване зменшення кількості В-клітин периферичних та лімфоїдної тканин без жодних пов'язаних з цим токсикогенних знахідок. Як і передбачалось, відмічено зниження IgG гуморальної імунної реакції у відповідь на гемоціанін, але не було реакцій підвищеної чутливості уповільненого типу у відповідь.

Внутрішньовенне введення офатумумабу вагітним тваринам в дозі 100 мг/кг щотижнево в період з 20-го до 50-го дня вагітності не викликало токсичності у вагітної самки, у плода та не мало тератогенної дії.

Оскільки офатумумаб є моноклональним антитілом, дослідження генотоксичності та канцерогенності офатумумабу не проводились.

Клінічні характеристики.

Показання.

Раніше не лікований хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ): препарат Офатумумаб разом з хлорамбуцилом або бендамустином показаний для лікування пацієнтів з ХЛЛ, які раніше не отримували лікування та для яких терапія флударабіном не може бути застосована.

Рефрактерний ХЛЛ: препарат Офатумумаб показаний для лікування пацієнтів з ХЛЛ при неефективності лікування флударабіном та алемтузумабом.

Противоказання.

Підвищена чутливість до офатумумабу або до будь-яких допоміжних компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційних досліджень лікарської взаємодії між офатумумабом та іншими лікарськими засобами не проводилося. Про значущу взаємодію з іншими лікарськими засобами відомостей немає.

Ефективність живих ослаблених або інактивованих вакцин може порушуватися при застосуванні офатумумабу. Таким чином, слід уникати одночасного застосування цих лікарських засобів з офатумумабом. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, слід врахувати ризики і користь, пов'язані з вакцинуванням пацієнтів під час терапії офатумумабом (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Реакції на інфузію

При застосуванні офатумумабу можуть спостерігатися реакції на інфузії, що вимагають тимчасового припинення лікування або ж його відміни. Послабити реакції на інфузії може премедикація, однак навіть у цьому випадку реакції можуть мати місце, в основному під час першої інфузії. Реакції на інфузії можуть включати: анафілактичні реакції, небажані явища з боку серцево-судинної системи, озноб, кашель, синдром викиду цитокінів, діарею, задишку, втому, припливи, підвищення або зниження артеріального тиску, нудоту, біль, підвищення температури, висип і кропив'янку. Випадки розвитку серйозних реакцій після введення офатумумабу, включаючи синдром викиду цитокінів, були описані навіть при проведенні премедикації. У разі розвитку серйозних реакцій на інфузії слід негайно припинити інфузії Арзерри і провести симптоматичне лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Найчастіше реакції на інфузії розвиваються у день першої інфузії, а при наступних інфузіях їх вираженість зменшується. Пацієнти з порушенням функції легень в анамнезі мають підвищений ризик розвитку ускладнень з боку дихальної системи, обумовлених розвитком серйозних реакцій на інфузію, тому під час введення офатумумабу необхідно ретельно стежити за функцією дихання.

Синдром лізису пухлини

При застосуванні препарату Офатумумабу пацієнтів з ХЛЛ може розвинути синдром лізису пухлини. Керування синдромом лізису пухлини включає корекцію порушення електролітного балансу, контроль функції нирок, підтримку рідинного балансу та підтримувальне лікування.

Прогресивна багатоголищева лейкоенцефалопатія (ПБЛ)

Про прогресивну багатоголищеву лейкоенцефалопатію (ПБЛ) та смерть повідомляли стосовно пацієнтів з ХЛЛ, які приймали цитотоксичну фармакотерапію, включаючи офатумумаб. Діагноз ПБЛ слід виключити у всіх пацієнтів, які повідомляють про розвиток у них неврологічної симптоматики або про зміни характеру неврологічних симптомів, що були раніше. При підозрі на ПБЛ лікування препаратом Офатумумаб слід припинити та звернутись за консультацією до невролога.

Вакцинація

Безпечність вакцинації живими ослабленими або інактивованими вакцинами та здатність до розвитку первинної або вторинної імунної відповіді на них під час лікування офатумумабом не

досліджувались. Оскільки кількісний вміст В-клітин знижується, відповідь на вакцинацію може бути ослаблена.

У зв'язку з ризиком розвитку інфекції слід уникати введення живих ослаблених вакцин протягом терапії офатумумабом та по її закінченні до нормалізації кількості В-клітин. Перед вакцинацією пацієнтів, що проходять курс лікування офатумумабом, необхідно оцінити співвідношення ризиків і користі вакцинації цих пацієнтів.

Гепатит В

У пацієнтів, які отримують лікарські засоби, які класифікуються як цитолітичні антитіла до CD20, включаючи лікарський засіб Офатумумаб, може розвиватися вірус гепатиту В (ВГВ) та його реактивація, що у деяких випадках призводить до блискавичного гепатиту, печінкової недостатності і летального наслідку. Випадки захворювання були зареєстровані у пацієнтів, позитивних на поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), а також у пацієнтів, позитивних на антитіла до антигену ядра вірусу гепатиту В (анти-HBc), але негативних на HBsAg. Реактивація також спостерігалася у пацієнтів, які подолали інфекцію, спричинену вірусом гепатиту В (тобто HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні і позитивні на поверхневий антиген вірусу гепатиту В [анти-HBs]).

Реактивація ВГВ визначається як різке збільшення реплікації ВГВ, що виявляється у вигляді швидкого зростання рівнів ДНК ВГВ у сироватці або виявленні HBsAg у людини, яка раніше була HBsAg-негативною і анти-HBc-позитивною. Реактивація реплікації ВГВ часто супроводжується гепатитом, тобто збільшенням рівня трансаминаз і, у тяжких випадках, збільшенням рівня білірубіну, печінковою недостатністю та летальним наслідком.

Всі пацієнти повинні бути обстежені щодо наявності інфекції ВГВ шляхом вимірювання HBsAg і анти-HBc до початку лікування лікарським засобом Офатумумаб. Якщо у пацієнтів є ознаки раніше існуючої інфекції гепатиту В (HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні), необхідно проконсультуватися з лікарями, що мають досвід у лікуванні гепатиту В щодо моніторингу та початку протівірусної терапії ВГВ. Лікування лікарським засобом Офатумумаб не можна розпочинати у пацієнтів з ознаками існуючої інфекції гепатиту В (HBsAg-позитивні) до проведення належного лікування інфекції.

Необхідний моніторинг клінічних та лабораторних ознак гепатиту або реактивації ВГВ у пацієнтів з ознаками раніше існуючого ВГВ під час лікування і протягом 6-12 місяців після останньої інфузії лікарського засобу Офатумумаб. Реактивація ВГВ спостерігалася протягом 12 місяців після завершення терапії. Припинення протівірусної терапії ВГВ слід обговорити з лікарями з досвідом у лікуванні гепатиту В.

Лікування лікарським засобом Офатумумабі будь-яку іншу супутню хіміотерапію у тих пацієнтів, у яких спостерігається реактивація ВГВ, слід припинити і провести належне лікування. Даних щодо безпеки відновлення прийому лікарського засобу Офатумумаб для пацієнтів, у яких спостерігається реактивація ВГВ, недостатньо. Відновлення прийому лікарського засобу Офатумумаб для пацієнтів, у яких спостерігається реактивація ВГВ, слід обговорити з лікарями з досвідом у лікуванні гепатиту В.

Серцево-судинні захворювання

За станом пацієнтів з серцевими захворюваннями в анамнезі слід ретельно спостерігати. Якщо у пацієнтів розвиваються серйозні або загрозливі для життя порушення ритму серця, лікування препаратом Офатумумаб слід припинити.

Непрохідність кишечника

У пацієнтів, які отримували лікування анти-CD20 моноклональними антитілами, зокрема офатумумабом, спостерігався розвиток непрохідності кишечника. Пацієнтів зі скаргами на абдомінальний біль, особливо на початку курсу лікування препаратом Офатумумаб, необхідно обстежити та призначити відповідну терапію.

Лабораторні обстеження

Оскільки офатумумаб зв'язується з усіма CD20-позитивними лімфоцитами (як злоякісними, так і нормальними), під час лікування офатумумабом необхідно регулярно проводити повний аналіз

крові і визначати число тромбоцитів; якщо у пацієнтів розвивається цитопенія, дослідження слід проводити частіше.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить 34,8 мг натрію на дозу 300 мг і 232 мг натрію на дозу 2000 мг.

Це слід брати до уваги у пацієнтів, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Немає жодних даних про вплив офатумумабу на фертильність людини. В дослідженнях на тваринах не оцінювали вплив на фертильність самців та самок тварин.

Вагітність

Відсутні дані щодо застосування препарату Офатумумаб вагітним жінкам. Дослідження на тваринах свідчать про відсутність репродуктивної токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Препарат Офатумумаб не слід призначати вагітним жінкам, якщо тільки можлива користь для матері не перевищує можливий ризик для плода.

Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час і протягом 12 місяців після останнього застосування препарату Офатумумаб.

Лактація

Невідомо, чи виділяється офатумумаб з грудним молоком людини; однак людський IgG виділяється в грудне молоко. Безпечність застосування офатумумабу для людини під час лактації не встановлена. Виділення офатумумабу у молоко не вивчалось у тварин. Опубліковані дані свідчать про те, що споживання грудного молока новонародженими та немовлятами не призводить до значущої абсорбції цих материнських антитіл у кровообіг. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Грудне вигодовування слід припинити під час лікування офатумумабом і протягом 12 місяців після лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату Офатумумабна здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводилися.

Виходячи з фармакологічних властивостей офатумумабу, підстав підозрювати несприятливу дію препарату на ці види активності немає. Визначаючи здатність пацієнта виконувати дії, що вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій, слід враховувати клінічний стан пацієнта і профіль побічних реакцій офатумумабу (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Офатумумаб необхідно вводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів, в умовах негайної доступності апаратури та медикаментів, необхідних для здійснення усіх реанімаційних заходів.

Премедикація.

За 30 хвилин – 2 години до введення препарату Офатумумаб пацієнтам необхідно провести премедикацію відповідно до схем дозування:

Раніше не лікований ХЛЛ:

- 1000 мг парацетамолу (ацетамінофену) перорально (або еквівалент) плюс
- перорально або внутрішньовенно антигістаміний лікарський засіб (50 мг дифенілгідраміну або 10 мг цетиризину або еквівалент) плюс
- внутрішньовенно кортикостероїд (50 мг преднізолону або еквівалент).

Якщо перша та друга інфузії завершуються без серйозних побічних реакцій, премедикацію кортикостероїдом перед наступними інфузіями за рішенням лікаря можна знизити або не проводити.

Рефрактерний ХЛЛ:

- 1000 мг парацетамолу (ацетамінофену) перорально (або еквівалент) плюс
- перорально або внутрішньовенно антигістаміний лікарський засіб (50 мг дифенілгідраміну або 10 мг цетиризину або еквівалент) плюс

- внутрішньовенно кортикостероїд (100 мг преднізолону або еквівалент).

Якщо друга тижнева інфузія завершується без серйозних побічних реакцій, премедикацію кортикостероїдом перед наступними інфузіями (з 3-ї по 8-му) за рішенням лікаря можна знизити. Перед дев'ятою інфузією (перша інфузія в місяці) пацієнти повинні отримати повну дозу засобів премедикації, які названі вище. Якщо дев'ята інфузія завершується без серйозних побічних реакцій, дозу преднізолону для подальших інфузій за рішенням лікаря можна знизити до 50 мг.

Дозування.

Раніше не лікований ХЛЛ

Рекомендована доза становить 300 мг препарату Офатумумаб в 1-у день з подальшим введенням 1000 мг на 8-й день (1-й цикл). В подальшому доза офатумумаба становить 1000 мг в 1-й день кожного наступного 28-денного циклу (до кращої відповіді – мінімум від 3 циклів і максимум до 12 циклів).

Краща відповідь – це така клінічна відповідь, яка не дає покращення протягом 3 додаткових циклів лікування.

Перша інфузія.

Початкова швидкість першої інфузії препарату Офатумумаб повинна становити 12 мл/год. Під час інфузії швидкість слід подвоювати через кожні 30 хвилин до максимальної швидкості 400 мл/год (див. «Особливі заходи безпеки»).

Наступні інфузії.

Якщо перша інфузія завершується без серйозних побічних реакцій на препарат, наступні інфузії можна розпочинати зі швидкістю 25 мл/год, подвоюючи швидкість кожні 30 хвилин до максимальної – 400 мл/год (див. «Особливі заходи безпеки»).

Рефрактерний ХЛЛ

Рекомендована доза становить 300 мг препарату Офатумумаб для першої інфузії та 2000 мг для всіх подальших інфузій. Схема інфузій: 8 послідовних щотижневих інфузій; після 4-5-ти тижневої перерви – 4 послідовні щомісячні (тобто кожні 4 тижні) інфузії.

Перша та друга інфузії.

Початкова швидкість першої та другої інфузій препарату Офатумумаб повинна становити 12 мл/год. Під час інфузії швидкість слід підвищувати через кожні 30 хвилин до максимальної швидкості 200 мл/год (див. «Особливі заходи безпеки»).

Наступні інфузії.

Якщо друга інфузія завершується без серйозних побічних реакцій на препарат, наступні інфузії можна розпочинати зі швидкістю 25 мл/год, підвищуючи її кожні 30 хвилин до максимальної – 400 мл/год. (див. «Особливі заходи безпеки»).

Модифікація дози та відновлення терапії при побічних реакціях, зв'язаних з інфузіями, у пацієнтів з раніше не лікованим ХЛЛ та рефрактерним ХЛЛ.

Інфузію слід припинити при наявності побічної реакції, пов'язаної з інфузією. Лікування може бути зупинене за рішенням лікаря. Нижче наведено модифікації швидкості інфузії:

- У разі розвитку побічних реакцій на препарат легкої або помірної тяжкості інфузію слід припинити і, якщо стан пацієнта залишається стабільним, поновити введення зі швидкістю, що дорівнює половині тієї, на якій інфузія була припинена. Якщо до моменту припинення інфузії швидкість не встигла збільшити у порівнянні з початковою, то відновлювати інфузію слід зі стандартною початковою швидкістю 12 мл/год. Надалі швидкість інфузії при урахуванні переносимості препарату пацієнтом та за рішенням лікаря можна підвищити згідно зі стандартними процедурами (так, щоб швидкість підвищувалась не швидше, ніж кожні 30 хвилин).
- У разі серйозної побічної реакції на препарат інфузію слід припинити та, якщо стан пацієнта залишається стабільним, знов розпочати при швидкості 12 мл/год. Надалі швидкість інфузії, з урахуванням переносимості препарату пацієнтом та за рішенням лікаря, можна підвищити за стандартною схемою (не швидше, ніж через кожні 30 хвилин).

Пацієнти літнього віку.

Якогось помітного впливу віку пацієнтів на ефективність та безпечність препарату не спостерігалось. Як свідчать наявні дані про ефективність та безпечність препарату для осіб літнього віку, немає потреби в корекції дози для цієї групи пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок.

Офіційні дослідження фармакокінетики лікарського засобу Офатумумабу пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. У разі легкого або помірного порушення функції нирок (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки.

Офіційні дослідження фармакокінетики лікарського засобу Офатумумабу пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися. Малоімовірно, що для пацієнтів з порушенням функції печінки потрібна корекція дози препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливі заходи безпеки.

Лікарський засіб Офатумумаб, концентрат для розчину для інфузій, не містить консервантів тому розведення слід проводити в асептичних умовах. Розведений розчин для інфузії слід використати протягом 24 годин після приготування. Невикористані залишки розчину необхідно утилізувати.

Перед розведенням препарату Офатумумаб

Перевірте концентрат Офатумумаб на наявність твердих часток. Офатумумаб повинен бути безбарвним або блідо-жовтим розчином. *Не використовувати* концентрат Офатумумабу разі зміни кольору.

Не струшувати флакон.

Концентрат може містити невелику кількість видимих часток. Фільтри, які надаються в наборі для інфузій, видалять ці частки.

Як приготувати розчин для інфузії

Перед введенням концентрат препарату Офатумумаб необхідно розвести в 0,9% розчині натрію хлориду для внутрішньовенного введення в асептичних умовах.

Доза 300 мг – застосувати 3 флакони по 100 мг/5 мл (всього 15 мл):

- з ємкості з 0,9% розчином натрію хлориду для інфузій об'ємом 1000 мл надібрати 15 мл;
- з кожного з 3 флаконів з препаратом Офатумумаб набрати по 5 мл та ввести їх в ємкість об'ємом 1000 мл;
- не струшувати, перемішати розчин, обережно вертаючи ємкість.

Доза 1000 мг – застосувати 1 флакон по 1000 мг/50 мл (всього 50 мл):

- з ємкості з 0,9% розчином натрію хлориду для інфузій об'ємом 1000 мл надібрати 50 мл;
- з флакона з препаратом Офатумумаб надібрати 50 мл та ввести їх в ємкість об'ємом 1000 мл;
- не струшувати, перемішати розчин, обережно вертаючи ємкість.

Доза 2000 мг – застосувати 2 флакони по 1000 мг/50 мл (всього 100 мл):

- з ємкості з 0,9% розчином натрію хлориду для інфузій об'ємом 1000 мл надібрати 100 мл;
- з кожного з 2 флаконів з препаратом Офатумумаб надібрати по 50 мл (всього 100 мл) та ввести їх в ємкість об'ємом 1000 мл;
- не струшувати, перемішати розчин, обережно вертаючи ємкість.

Введення розведеного розчину

Препарат Офатумумабне слід вводити внутрішньовенно швидко або болюсно. Вводять, використовуючи внутрішньовенний інфузійний дозатор за допомогою вхідного фільтра розміром 0,2 мкм, що входить до набору для проведення інфузії. Вхідний фільтр необхідно використовувати протягом всієї інфузії.

Розведений розчин слід використати не пізніше ніж через 24 години після приготування. Після закінчення цього часу невикористаний розчин слід знищити.

Препарат не слід змішувати або вводити як інфузію з іншими лікарськими засобами або внутрішньовенними розчинами. Щоб уникнути змішування, перед введенням та після введення препарату Офатумумабнеобхідно промити інфузійну систему 0,9% розчином натрію хлориду.

Раніше не лікований ХЛЛ

Першу інфузію слід вводити протягом 4,5 години, через периферичну систему або постійний катетер, відповідно до нижчевказаної схеми:

Схема введення для інфузії 1

Час (хв)	мл/год
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 – 150	200
151 – 180	300
180 +	400

Якщо перша інфузія завершується без розвитку серйозних ускладнень, наступні інфузії (2-12) 1000 мг слід виконати протягом 4 годин через периферичну систему або через постійний катетер, відповідно до нижческазаної схеми:

Схема введення для інфузій 2-12

Час (хв)	мл/год
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Рефрактерний ХЛЛ

Першу та другу інфузії слід вводити протягом 6,5 години через периферичну систему або постійний катетер, відповідно до нижчевказаної схеми:

Схема введення для інфузій 1 та 2

Час (хв)	мл/год
0 – 30	12
31 – 60	25
61 – 90	50
91 – 120	100
121 +	200

Якщо друга інфузія завершується без розвитку серйозних ускладнень, наступні інфузії (3-12), слід виконати протягом 4 годин, через периферичну систему або через постійний катетер, відповідно до нижче вказаної схеми:

Схема введення для інфузій 3-12

Час (хв)	мл/год
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	100
91 – 120	200
121 +	400

Якщо спостерігаються будь-які побічні реакції, швидкість інфузії необхідно знизити.

Діти.

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Офатумумаб дітям (віком до 18 років), оскільки немає достатньо даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Немає даних з клінічних досліджень відносно передозування офатумумабом.

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень

Нижче перераховані побічні реакції за системами органів згідно з MedDRA.

За частотою появи реакції поділено на:

дуже часті	≥ 1 з 10;
часті	≥ 1 зі 100 та < 1 з 10;
нечасті	≥ 1 з 1000 та < 1 зі 100;
рідкі	≥ 1 з 10 000 та < 1 зі 1000;
дуже рідкі	< 1 з 10 000;
не відомо	не можна визначити за наявними даними.

У межах кожної групи за частотою небажані явища представлені у порядку зниження їх серйозності.

<u>Система органів за MedDRA</u>	<u>Дуже часті</u>	<u>Часті</u>	<u>Нечасті</u>	<u>Рідкі</u>
<i>Інфекції та інвазії</i>	Інфекції нижніх дихальних шляхів, включаючи пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів	Сепсис, у тому числі нейтропенічний сепсис і септичний шок, інфекція, спричинена вірусом герпесу, інфекції сечовивідних шляхів		Інфекція гепатиту В та його реактивація
<i>З боку лімфатичної системи</i>	Нейтропенія, анемія	Фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія	Агранулоцитоз, коагулопатія, еритроцитарна аплазія, лімфопенія	

<i>З боку імунної системи</i>		Анафілактоїдні реакції*, підвищена чутливість*	Анафілактичний шок*	
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>			Синдром лізису пухлини	
<i>З боку серцево-судинної системи</i>		Тахікардія*, гіпотонія*, гіпертонія*		
<i>Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення</i>		Бронхоспазм*, гіпоксія*, задишка*, дискомфорт у грудній клітці*, глотково-гортанний біль*, кашель*, закладеність носа*		
<i>З боку травного тракту</i>	Нудота*	Діарея*	Непрохідність тонкого кишечника	
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висип*	Кропив'янка*, свербіж*, почервоніння*		
<i>З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i>		Біль у спині*		
<i>Загальні порушення і стан місця введення</i>	Пропасниця*	Синдром вивільнення цитокінів*, гіпертермія*, озноб*, тремтіння*, пітливість*, втома*		

* Ці реакції скоріше пов'язані з офатумумабом як реакція на інфузію та звичайно трапляються після початку інфузії та протягом 24 годин після закінчення інфузії (див. розділ «Особливості застосування»).

Опис окремих побічних реакцій

Реакції на інфузії

У базовому дослідженні (Нх-CD20-406) реакції на інфузії спостерігалися у 43 % пацієнтів у день першої інфузії (300 мг), 31 % у день другої інфузії (2000 мг) і рідше під час наступних інфузій (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфекції

З 223 пацієнтів, включених у базове дослідження, у 162 пацієнтів (73 %) були зареєстровані бактеріальні, вірусні або грибкові інфекції; у 64 (29 %) з 223 пацієнтів були інфекції \geq 3-го ступеня. У 21 (9 %) з 223 пацієнтів мала місце інфекція з летальним наслідком.

Частка інфекцій з летальним наслідком у групі неефективності лікування флударабіном і алетузумабом склала 14 %.

Нейтропенія

Зі 154 пацієнтів з нормальним (ступінь 0) числом нейтрофілів на початку дослідження 44 пацієнти (29 %) мали принаймні один епізод 3-го ступеня, а 22 пацієнти (14 %) мали принаймні один епізод 4-го ступеня нейтропенії у ході дослідження. Аналогічно з 60 пацієнтів з нормальним (ступінь 0) вихідним числом нейтрофілів у групі неефективності лікування флударабіном і алетузумабом 18 пацієнтів (30 %) мали принаймні один епізод 3-го ступеня, а 5 пацієнтів (8 %)

мали принаймні один епізод 4-го ступеня нейтропенії у ході дослідження. У деяких пацієнтів спостерігався новий розвиток нейтропенії 4-го ступеня, тривалістю > 2 тижнів.

Умови зберігання.

Зберігати і перевозити при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.

Зберігати в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.