

V Praze, dne 16. 12. 2013

ARZERRA® ofatumumab
před započatím léčby proveďte u všech pacientů vyšetření na přítomnost viru hepatitidy B

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnost GlaxoSmithKline ve spolupráci s Evropskou lékovou agenturou a Státním ústavem pro kontrolu léčiv Vás informuje o novém opatření, které se týká doporučení vyšetřit všechny pacienty před léčbou přípravkem **ARZERRA® ofatumumab** na přítomnost viru hepatitidy B (HBV).

Shrnutí:

- Na základě případů infekce a reaktivace HBV u pacientů léčených monoklonálními protilátkami proti povrchové molekule CD20 se nyní doporučuje, aby byli všichni pacienti testováni na infekci HBV před započatím léčby ofatumumabem.
- Pacienti s aktivní /právě probíhající hepatitidou B by neměli být léčeni ofatumumabem.
- U pacientů s pozitivním serologickým nálezem (ale ne aktivním / právě probíhajícím onemocněním) se doporučuje konzultovat odborníka na jaterní onemocnění ohledně sledování a zahájení antivirové terapie HBV.
- U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV během léčby ofatumumabem, by měla být léčba ofatumumabem a další současná chemoterapie ukončeny a zahájena adekvátní léčba.

Další informace:

Nedávné přehodnocení provedené FDA (Americkým úřadem pro potraviny a léky) a příslušným farmaceutickým sponzorem týkající se anti-CD20 monoklonálních protilátek ukázalo, že HBV infekce nebo reaktivace HBV, které v některých případech vedly k fulminantní hepatitidě, jaternímu selhání a smrti, se vyskytly právě u pacientů léčených léky klasifikovanými jako cytolytické protilátky proti CD20, včetně ofatumumabu.

Případy byly dokumentovány u pacientů pozitivních na povrchový antigen HBV (HBsAg) a u pacientů pozitivních na protilátky proti "core" antigenu (anti-HBc), ale negativních na povrchový antigen (HBsAg). K reaktivaci došlo také u pacientů, u kterých se zdálo být onemocnění vyřešené (tedy HBsAg negativní, anti-HBc pozitivní a s pozitivními protilátkami proti povrchovému antigenu).

Testování na HBV se nyní doporučuje u všech pacientů (ne pouze u těch v s rizikem HBV infekce), ve všech indikacích před započítím léčby ofatumumabem. Sledování a zahájení antiretrovirové terapie HBV u pacientů u kterých je dokumentována předchozí infekce HBV by mělo být konzultováno s odborníkem na jaterní onemocnění.

Souhrn údajů o přípravku Arzerra byl aktualizován o tato nová doporučení (viz příloha).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Zdravotníci pracovníci by měli pokračovat v hlášení podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v souladu s pravidly národního systému pro spontánní hlášení nežádoucích účinků (poštou na adresu SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha10, elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz nebo pomocí elektronického formuláře dostupného na webové stránce SÚKL <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>).

Kontaktní údaje:

Pokud máte jakékoliv dotazy nebo potřebujete další informace, obraťte se prosím na společnost GSK, nejlépe prostřednictvím e-mailové adresy cz.info@gsk.com

S pozdravem



MUDr. Ing. Jaroslav Vydlák
Medical Director

Příloha: Aktualizované části Souhrnu údajů o přípravku Arzerra (ofatumumab) s vyznačenými změnami

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Hvězdova 1734/2c

140 00 Praha 4 Czech Republic

Tel: +420 222 001 111

IČO: 48114057, DIČ: CZ 48114057

Společnost je zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Krajským obchodním soudem v Praze – oddíl C, vložka 16558

Příloha

Aktualizované části Souhrnu údajů o přípravku Arzerra (ofatumumab) s vyznačenými změnami (žlutě)

Níže jsou uvedeny pouze body Souhrnu údajů o přípravku, ve kterých dochází ke změně. Ostatní body, zde neuvedené, zůstávají nezměněny.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce související s infuzí

Ofatumumab je spojován s infuzními reakcemi vedoucími k dočasnému přerušení léčby nebo ukončení léčby. Premedikace zmírňuje reakce související s infuzí, ale ty se mohou přesto objevit, zvláště v průběhu první infuze. Reakce související s infuzí mohou zahrnovat anafylaktoidní reakce, srdeční příhody, zimnici/ztuhlost, kašel, syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrom), průjem, dušnost, únavu, návaly, hypertenzi, hypotenzi, nauzeu, bolest, pyrexii, vyrážku a kopřivku. I s premedikací mohou být po podání ofatumumabu zaznamenány závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů. V případě závažné reakce související s infuzí musí být infuze přípravku Arzerra okamžitě přerušena a zahájena symptomatická léčba (viz bod 4.2).

Reakce související s infuzí se mohou objevit častěji první den infuze a mají tendenci se s každou následující infuzí zmírňovat. Pacienti s anamnézou snížené plicní funkce mohou mít vyšší riziko plicních komplikací od závažných reakcí a měli by být v průběhu infuze ofatumumabu pečlivě monitorováni.

Syndrom lýzy tumoru

U pacientů s CLL se může při podávání ofatumumabu objevit syndrom lýzy tumoru (TLS, tumour lysis syndrome). Rizikovými faktory pro TLS jsou velký objem nádoru, vysoká koncentrace cirkulujících buněk ($\geq 25000/\text{mm}^3$), hypovolémie, renální insuficience, zvýšená hladina kyseliny močové před léčbou a zvýšené hladiny laktát-dehydrogenázy. Léčba TLS zahrnuje korekci elektrolytových abnormalit, monitorování renálních funkcí, udržování bilance tekutin a podpůrnou léčbu.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů s CLL, kteří podstupují cytotoxickou farmakoterapii (včetně ofatumumabu), byla zaznamenána progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) i úmrtí. Diagnózu PML je třeba zvážit u každého pacienta užívajícího přípravek Arzerra, u kterého se objeví nové, nebo dojde ke změně již existujících neurologických příznaků a symptomů. Pokud je podezření na diagnózu PML, je třeba léčbu přípravkem Arzerra přerušit a předat pacienta k neurologickému vyšetření.

Imunizace

Bezpečnost imunizace a schopnost vytvářet primární nebo anamnestickou odpověď na imunizaci živou atenuovanou nebo inaktivovanou vakcínou v průběhu léčby ofatumumabem nebyla studována. Odpověď na vakcinaci může být při depleci B buněk narušena. Vzhledem k riziku infekce je třeba se vyvarovat podávání živých atenuovaných vakcín v průběhu a po ukončení léčby ofatumumabem, dokud nedojde k normalizaci B buněk. V průběhu léčby ofatumumabem je třeba rizika a přínosy očkování pečlivě zvážit.

Hepatitida B

U pacientů léčených léčivem klasifikovanými jako cytolytické protilátky proti CD20, včetně přípravku Arzerra, se vyskytly případy infekce virem hepatitidy B (HBV) a reaktivace viru HBV, které

v některých případech vyústily ve fulminantní hepatitidu, selhání jater a úmrtí. Tyto případy byly hlášeny u pacientů s pozitivním povrchovým antigenem viru hepatitidy B (HBsAg) a také u pacientů s pozitivními protilátkami proti core antigenu hepatitidy B (anti-HBc), ale negativním HBsAg. Reaktivace HBV se rovněž vyskytla u pacientů, u kterých byla infekce HBV považována za zvládnutou (tj. u pacientů HBsAg negativních, anti-HBc pozitivních a s pozitivními protilátkami proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B [anti-HBs]).

Reaktivace viru hepatitidy B je definována jako náhlé zvýšení replikace viru hepatitidy B, projevující se jako rychlý vzestup hladiny HBV DNA, nebo detekce HBsAg u osob, které byly dříve HBsAg negativní a anti-HBc pozitivní. Po reaktivaci HBV často následuje hepatitida, tj. zvýšení hladin transamináz a, v závažných případech, zvýšení hladiny bilirubinu, selhání jater a úmrtí.

U všech pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Arzerra proveden screening HBV infekce stanovením HBsAg a anti-HBc. U pacientů s prokázanou předchozí infekcí hepatitidou B (HBsAg negativní, anti-HBc pozitivní) má být monitorování a zahájení antivirové HBV terapie konzultováno s lékařem kvalifikovaným k léčbě hepatitidy B. Léčba přípravkem Arzerra nemá být zahajována u pacientů s prokázanou současnou infekcí virem hepatitidy B (HBsAg pozitivní), dokud není tato infekce odpovídajícím způsobem zvládnuta.

Pacienti s prokázanou předchozí infekcí HBV mají být během léčby a 6–12 měsíců po poslední infuzi přípravku Arzerra monitorováni z hlediska klinických a laboratorních příznaků hepatitidy nebo reaktivace HBV. Reaktivace HBV byla hlášena až 12 měsíců po ukončení léčby. Ukončení antivirové terapie HBV má být konzultováno s lékařem kvalifikovaným k léčbě hepatitidy B.

Pokud u pacientů dojde během léčby přípravkem Arzerra k reaktivaci HBV, má být Arzerra a veškerá současná chemoterapie okamžitě přerušena a zahájena odpovídající léčba. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se bezpečnosti opětovného zahájení podávání přípravku Arzerra u pacientů, u kterých došlo k reaktivaci HBV. Opětovné zahájení podávání přípravku Arzerra pacientům, u kterých byla reaktivace HBV vyřešena, má být konzultováno s lékařem kvalifikovaným k léčbě hepatitidy B.

Kardiovaskulární

Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění by měli být pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Arzerra má být ukončena u pacientů se závažnou nebo život ohrožující srdeční arytmií.

Střevní obstrukce

U pacientů, kteří podstupují léčbu monoklonálními protilátkami proti CD20, včetně ofatumumabu, byla zaznamenána střevní obstrukce. Pacienti, u kterých se objeví bolesti břicha, zvláště časně v průběhu léčby ofatumumabem, by měli být vyšetřeni a měla by být zahájena vhodná léčba.

Laboratorní vyšetření

Protože se ofatumumab váže na všechny CD20 pozitivní lymfocyty (maligní i nemaligní), je třeba v pravidelných intervalech v průběhu léčby ofatumumabem vyšetřit kompletní krevní obraz, častěji pak u pacientů, u kterých se rozvíjí cytopenie.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,8 mg sodíku v dávce 300 mg a 232 mg sodíku v dávce 2000 mg. To by mělo být vzato v úvahu u pacientů na řízené sodíkové dietě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost ofatumumabu u pacientů s relabující nebo refrakterní CLL byla hodnocena ve dvou otevřených studiích. Do pilotní studie Hx-CD20-406 bylo zahrnuto 223 pacientů, kteří dostali úvodní dávku 300 mg, po které následovalo postupné podávání 7 infuzí s dávkou 2000 mg každý týden a poté po pěti týdnech další 4 infuze s dávkou 2000 mg v měsíčních odstupech. Druhá studie (Hx-CD20-402) byla studie hledající dávku a pacienti rozdělení do tří kohort (3 pacienti, 3 pacienti a 27 pacientů) dostali úvodní dávku 100 mg, 300 mg nebo 500 mg, po které následovaly o týden později postupně

3 infuze s týdenními odstupy v dávce 500 mg, 1000 mg nebo 2000 mg ofatumumabu. Hlášené nežádoucí účinky jsou ze studie hledající dávku a z finální analýzy studie Hx-CD20-406.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou shrnuty níže podle MedDRA třídy orgánových systémů a podle frekvence. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze stanovit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<u>MedDRA třídy orgánových systémů</u>	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	Infekce dolních cest dýchacích, včetně pneumonie, infekce horních cest dýchacích	Sepse, včetně neutropenické sepse a septického šoku, infekce herpetickými viry, infekce močových cest		Infekce virem hepatitidy B a reaktivace viru hepatitidy B
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie, anémie	Febrilní neutropenie, trombocytopenie, leukopenie	Agranulocytóza, koagulopatie, aplazie červených krvinek, lymfopenie	
Poruchy imunitního systému		Anafylaktoidní reakce, hypersenzitivita	Anafylaktický šok	
Poruchy metabolismu a výživy			Syndrom lýzy tumoru	
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus, hypoxie, dyspnoe, hrudní diskomfort, faryngolaryngeální bolest, kašel, nazální kongesce		
Gastrointestinální poruchy		Obstrukce tenkého střeva, průjem, nauzea		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Kopřivka, pruritus, zčervenání (flushing)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad		

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Syndrom z uvolnění cytokinů, pyrexie, rigor, zimnice, hyperhidróza, únava		
---	--	---	--	--

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce na infuzi

V pilotní studii (klinická studie Hx-CD20-406), se reakce na podání infuze objevily u 43 % pacientů v den první aplikace infuze (dávka 300 mg), a dále u 31 % pacientů v den druhé aplikace infuze (2000 mg) a méně často během infuzí, které byly aplikovány následovně (viz bod 4.4).

Infekce

Z celkového počtu 223 pacientů zařazených do pilotní studie se u 162 pacientů (73 %) vyskytla bakteriální, virová nebo mykotická infekce. U 64 (29 %) z 223 pacientů se vyskytly infekce \geq 3. stupně. U 21 (9 %) z 223 pacientů byla infekce fatální. Výskyt fatálních infekcí ve skupině pacientů rezistentních na farmakoterapii fludarabinem a alemtuzumabem, u kterých byla léčba indikována, činil 14 %.

Neutropenie

Ze 154 pacientů, kteří měli na začátku léčby normální počet neutrofilů (neutropenie 0. stupně) došlo v průběhu studie u 44 pacientů (29 %) k nejméně jedné neutropenické epizodě 3. stupně a u 22 pacientů (14 %) k nejméně jedné neutropenické epizodě 4. stupně. Podobně ze 60 pacientů rezistentních na farmakoterapii fludarabinem a alemtuzumabem, kteří měli na začátku léčby normální počet neutrofilů (neutropenie 0. stupně), došlo v průběhu studie u 18 pacientů (30 %) k nejméně jedné neutropenické epizodě 3. stupně a u 5 pacientů (8 %) k nejméně jedné neutropenické epizodě 4. stupně. U některých pacientů došlo k novému rozvoji neutropenie 4. stupně, která trvala déle než dva týdny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.