

Warszawa 21 lipca 2014



GSK Services Sp. z o.o.  
Siedziba w Poznaniu  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznań

Tel. 0 61 860 12 00  
Fax 0 61 867 57 17

Biuro w Warszawie  
ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

Tel. 0 22 576 90 00  
Fax 0 22 576 90 01

[www.gsk.com.pl](http://www.gsk.com.pl)

Szanowna Pani Doktor / Szanowny Panie Doktorze

GlaxoSmithKline w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych informuje o wystąpieniu przypadku ciężkiej reakcji związanej z infuzją zakończoną zgonem, podczas podawania pierwszej dawki ofatumumabu u 71-letniego pacjenta leczonego z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej, u którego nie stwierdzono współistniejącej choroby serca.

#### Rekomendacje GSK:

1. Ofatumumab może być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych i w warunkach umożliwiających monitorowanie i leczenie reakcji związanych z infuzją.
2. Na 30 minut do 2 godzin przed każdą infuzją ofatumumabu, chory powinien otrzymać premedykację zgodnie ze schematami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.
3. Mimo zastosowanej premedykacji, nadal mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. W razie wystąpienia ciężkich reakcji związanych z infuzją należy natychmiast przerwać podawanie ofatumumabu i rozpocząć leczenie objawowe.

#### Dodatkowe informacje:

Ofatumumab jest wskazany w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Dożylnie podawanie ofatumumabu jest związane z ryzykiem ciężkich reakcji związanych z infuzją, które potencjalnie mogą zakończyć się zgonem. Lekarz prowadzący powinien poinformować swoich pacjentów o tym ryzyku. Reakcje takie mogą wystąpić, mimo zastosowanej premedykacji, w szczególności podczas pierwszej infuzji.

#### Zalecenia dotyczące premedykacji:

Na 30 minut do 2 godzin przed każdym podaniem ofatumumabu należy zastosować premedykację zgodnie z następującym schematem:

- doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnik) plus
- doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub równoważnik) plus
- dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 100 mg lub równoważnik).

W razie wystąpienia ciężkich reakcji związanych z infuzją, należy natychmiast przerwać podawanie ofatumumabu i rozpocząć leczenie objawowe.

U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności płuc może istnieć zwiększone ryzyko powikłań płucnych w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych związanych z infuzją. Dlatego tych chorych należy ściśle monitorować podczas podawania ofatumumabu.

#### **Prośba o zgłaszanie**

Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu. Pozwoli to na szybką identyfikację nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Arzerra należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych w Polsce.

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp> lub stronie głównej GSK - [www.gsk.com.pl](http://www.gsk.com.pl).

#### **Informacje dotyczące komunikacji**

W razie jakichkolwiek pytań lub chęci uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt z Renatą Kurek, Specjalista ds. Nadzoru Medycznego GSK Commercial Sp. z o.o, ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-90-01.

Informacje zawarte w niniejszym liście zostały potwierdzone przez Europejską Agencję ds. Leków i właściwe organy krajowe.

Z wyrazami szacunku,



Z upoważnienia Dyrektora Medycznego,

Adam Goszczyński

**Załącznik: zmiany wprowadzone do Charakterystyki Produktu Leczniczego Arzerra (Opinia CHMP z dnia 26.06.2014)**

## **Załącznik: zmiany wprowadzone do Charakterystyki Produktu Leczniczego Arzerra**

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Arzerra należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych i w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

#### Monitoring

Podczas podawania ofatumumabu, szczególnie w trakcie pierwszej infuzji, pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia reakcji związanych z infuzją, w tym zespołu uwalniania cytokin.

#### Premedykacja

Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji produktu Arzerra należy zawsze zastosować premedykację, zgodnie z następującymi schematami:

#### Uprzednio nieleczona PBL:

- doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) plus
- doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważne) plus
- dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 50 mg lub równoważnej).

Po podaniu pierwszej i drugiej infuzji, jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, premedykację kortykosteroidem przed kolejnymi infuzjami można przeprowadzić z zastosowaniem mniejszej dawki lub pominąć, zgodnie z decyzją lekarza.

#### PBL oporna na leczenie

- doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) plus
- doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważne) plus
- dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 100 mg lub równoważnej).

Jeśli po zakończeniu drugiej podawanej co tydzień infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, to od infuzji 3. do 8., lekarz może zmniejszyć dawkę kortykosteroidu.

Przed dziewiątą infuzją (pierwsza infuzja wykonywana co miesiąc), pacjenci powinni przyjąć premedykację z zastosowaniem pełnych dawek wymienionych powyżej. Jeśli po zakończeniu dziewiątej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, dla kolejnych infuzji lekarz może zmniejszyć dawkę do dawki równoważnej 50 mg prednizolonu.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje związane z infuzją

Podczas dożylnego stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją. Reakcje te mogą prowadzących prowadzić do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, jednakże nie eliminuje możliwości ich wystąpienia, zwłaszcza podczas pierwszej infuzji. Do reakcji związanych z infuzją należą między innymi reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, incydenty sercowe (np. niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego, bradykardia), dreszcze, kaszel, zespół uwalniania cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, obrzęk płuc, świąd, gorączka, wysypka i pokrzywka. W rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do śmierci. Ciężkie reakcje związane ze stosowaniem ofatumumabu, w tym zespół uwolnienia cytokin, zgłaszano nawet pomimo zastosowania premedykacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, należy niezwłocznie przerwać wlew produktu Arzerra i rozpocząć leczenie objawowe (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją występują częściej w pierwszym dniu podawania infuzji i ich częstość zmniejsza się podczas kolejnych wlewów. U pacjentów z zaburzeniami czynności płuc istnieje

większe ryzyko powikłań płucnych w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas infuzji ofatumumabu.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w PBL (uprzednio nieleczonej i nawrotowej lub odpornej na leczenie) oparty jest na danych z badań klinicznych u 511 pacjentów (patrz punkt 5.1). Dane te obejmują 250 pacjentów leczonych ofatumumabem w monoterapii (u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL) i 261 pacjentów leczonych w skojarzeniu ze środkiem alkilującym (u pacjentów z uprzednio nieleconą PBL, którzy nie kwalifikowali się do leczenia fludarabiną).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania ofatumumabu w monoterapii lub w skojarzeniu ze środkiem alkilującym, uporządkowane według grup układowo-narządowych i częstości, zgodnie z terminologią MedDRA. Bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

<u>Klasyfikacja grup układowo-narządowych wg MedDRA</u>	<u>Bardzo częste</u>	<u>Częste</u>	<u>Niezbyt częste</u>	<u>Rzadkie</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego		Zakażenie i reaktywacja zakażenia HBV
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia	Agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwonych krwinek, limfopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje rzekomo-anafilaktyczne*, nadwrażliwość*	Wstrząs anafilaktyczny*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia serca		Tachykardia*	Bradykardia*	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie*, nadciśnienie*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli*, hipoksja*, duszność*, dyskomfort w klatce piersiowej*, ból gardła i krtani*,	Obrzęk płuc*	

		kaszel*, zatkanie nosa*		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Biegunka*	Niedrożność jelita cienkiego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Pokrzywka*, świąd*, zacerwienie*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*	Zespół uwolnienia cytokin*, dreszcze*, nadmierne pocenie się*, zmęczenie*		

\*Zdarzenia te są prawdopodobnie związane z podaniem ofatumumabu w postaci infuzji i zwykle występują po rozpoczęciu infuzji i w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.4)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje związane z infuzją*

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych były reakcje związane z infuzją, które wystąpiły u 68% (348/511) pacjentów w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Większość reakcji związanych z infuzją było stopnia 1. lub 2. w skali oceny ciężkości. U ośmiu procent pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia  $\geq 3$ . w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Dwa procent reakcji związanych z infuzją doprowadziło do przerwania leczenia. Nie zaobserwowano reakcji związanych z infuzją zakończonych zgonem (patrz punkt 4.4).

##### *Zakażenia*

Spośród 511 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 300 pacjentów (59%) wystąpiły zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. U stu czterech (20%) z 511 pacjentów wystąpiły zakażenia w stopniu  $\geq 3$ . U dwudziestu ośmiu (5%) z 511 pacjentów wystąpiło zakażenie zakończone zgonem.

##### *Neutropenia*

Spośród 511 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 139 pacjentów (27%) wystąpiło zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszoną liczbą neutrofilii, u 118 (23%) spośród 511 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ . związane ze zmniejszoną liczbą neutrofilii. U czterdziestu dwóch (8%) wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszeniem liczby neutrofilii.

W głównym badaniu w uprzednio nieleczonej PBL (OMB110911), przedłużona neutropenia (definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. nieustępująca między 24 a 42 dniem po ostatnim leczeniu) występowała u 41 pacjentów (23 pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem, 18 pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii). U dziewięciu pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem i u trzech pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii wystąpiła opóźniona neutropenia definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. obserwowana przynajmniej 42 dni po ostatnim leczeniu.

##### *Układ krążenia*

Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z PBL (N = 85). Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej

odstępów QT (tj. > 20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc > 500 msec. Nie zaobserwowano zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).