

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

Beerse, 21 juni 2019
Ons kenmerk: CP-97059

Betreft: Darzalex[®]▼ (daratumumab): Risico op reactivatie van het hepatitis B-virus

Geachte Dokter,

In overleg met het Europese geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil Janssen-Cilag NV u informeren over het risico op reactivatie van het hepatitis B-virus bij patiënten die worden behandeld met Darzalex (daratumumab).

Samenvatting

- **Er zijn gevallen gemeld, waaronder enkele fatale, van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV) bij patiënten die werden behandeld met Darzalex (daratumumab).**
- **Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met daratumumab een screening op HBV te worden uitgevoerd. Patiënten die reeds behandeld worden met daratumumab en van wie de HBV-serologie onbekend is, moeten ook op HBV getest worden.**
- **Bij patiënten met seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaanwijzingen van HBV-activatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met daratumumab. Indien nodig dienen experts in de behandeling van HBV-infecties geconsulteerd te worden.**
- **Bij patiënten met een HBV-activatie moet de behandeling met daratumumab gestopt worden. Experts in de behandeling van HBV-infecties dienen geconsulteerd te worden.**

- **Hervatting van de behandeling met daratumumab bij patiënten bij wie de HBV-reactivatie voldoende onder controle is, dient te worden besproken met artsen met deskundigheid in de behandeling van HBV.**

Algemene informatie over het veiligheidsprobleem

Daratumumab is geïndiceerd:

- in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie;
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie de voorgaande behandeling bestond uit een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond;
- in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad.

Een recente, cumulatieve review van de data van klinische studies en postmarketing-gevallen heeft meldingen aan het licht gebracht van HBV-reactivatie bij patiënten die werden behandeld met daratumumab. In klinische studies werden 6 gevallen van HBV-reactivatie waargenomen. De meerderheid van deze gevallen werd beschouwd als niet-ernstig, hoewel er zowel in klinische studies als in post-marketing gevallen zijn gemeld van fatale HBV-reactivatie. In sommige gevallen is daratumumab voortgezet nadat de HBV-reactivatie met antivirale medicatie onder controle was gebracht. Bijna alle gevallen werden vastgesteld tijdens de eerste zes maanden van de behandeling met daratumumab. De vastgestelde risicofactoren bij patiënten behandeld met daratumumab en met HBV-reactivatie zijn o.a. de volgende: voorafgaande autologe stamceltransplantatie (ASCT), gelijktijdige en/of eerdere immunosuppressieve behandeling, en patiënten die wonen in of geëmigreerd zijn uit gebieden met een hoge prevalentie van HBV.

De rol van de behandeling met daratumumab in de gemelde gevallen van HBV-activatie is vertekend door de medische toestand van de patiënten, gezien de immuunsuppressie bij patiënten met multipel myeloom. In verschillende gevallen ontvingen patiënten tevens concomitante medicatie die gepaard gaat met virusreactivatie. Maar, aangezien een causaal verband niet kan worden uitgesloten, zal de Samenvatting van de kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiters van daratumumab worden aangepast zodat ze deze nieuwe informatie over de veiligheid bevat.

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP's en bijsluiters zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITERS en SKP'S (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Melding van bijwerkingen

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

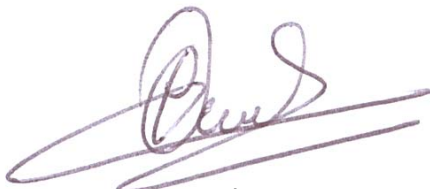
De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Darzalex te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" die op verzoek beschikbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Darzalex kunnen ook aan het Janssen Customer Service Center gemeld worden via 0800 93 377 of per e-mail naar janssen@jacbe.jnj.com.

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u nog vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Darzalex, kunt u contact opnemen met ons Customer Service Center, rechtstreeks te bereiken via telefoonnummer 0800 93 377 of per e-mail naar janssen@jacbe.jnj.com.

Hoogachtend,



Luc van Oevelen, MD
External Affairs Director
Ad Interim Medical Director
Janssen-Cilag NV

Bijlage: vermeldingen betreffende Hepatitis B reactivatie die zullen toegevoegd of aangepast worden in de SKP van Darzalex

Overzicht aangepaste rubrieken SKP

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nieuw toegevoegde paragraaf:

Reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV)

Reactivatie van het hepatitis B-virus, in enkele gevallen fataal, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met DARZALEX. Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met DARZALEX een screening op HBV te worden uitgevoerd.

Bij patiënten met bewijs van seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaantwijzingen van HBV-reactivatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met DARZALEX. Behandel patiënten in overeenstemming met de geldende klinische richtlijnen. Overweeg consultatie van een hepatitideskundige wanneer klinisch noodzakelijk.

Bij patiënten bij wie zich HBV-reactivatie ontwikkelt tijdens hun behandeling met DARZALEX dient de behandeling met DARZALEX te worden stopgezet en gepaste behandeling te worden opgestart. Hervatting van de behandeling met DARZALEX bij patiënten bij wie de HBV-reactivatie voldoende onder controle is, dient te worden besproken met artsen met deskundigheid in de behandeling van HBV.

4.8 Bijwerkingen

Aangepaste tabel met bijwerkingen:

Tabel 1: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met DARZALEX 16 mg/kg

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^a	Zeer vaak	16	11
	Bovensteluchtweginfectie ^a		50	5
	Griep	Vaak	4	1*
	<u>Hepatitis B-virus reactivatie^b</u>	<u>Soms</u>	=	=
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^a	Zeer vaak	46	38
	Trombocytopenie ^a		40	27
	Anemie ^a		30	16
	Lymfopenie ^a		10	8
Immuunsysteem-aandoeningen	Anafylactische reactie ^b	Zelden	-	-

Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere sensorische neuropathie	Zeer vaak	22	2
	Hoofdpijn	Zeer vaak	11	<1*
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie	Vaak	4	1
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^a	Zeer vaak	10	5
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten ^a	Zeer vaak	27	<1*
	Dyspneu ^a			
	Longoedeem ^a	Vaak	19	3
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak	1	1
	Nausea		31	3
	Braken		22	1*
			15	1*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen	Zeer vaak	13	<1*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	28	5
	Pyrexie		21	1*
	Perifeer oedeem ^a		19	1
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^c	Zeer vaak	42	5

* Geen graad 4

^a Verzamelterm

^b Postmarketingbijwerking

^c Onder infusiegerelateerde reactie vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de infusie, zie hieronder