



Mijdrecht, 27 november 1998

Ref.: TK/tk/980525

MABTHERA® (rituximab): Meldingen van fatale bijwerkingen en nieuwe aanbevelingen voor gebruik.

Weledel(zeer)geleerde vrouwe, heer,

Hierbij willen wij uw aandacht vragen voor meldingen van ernstige bijwerkingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan een behandeling met MABTHERA, waaronder acht gevallen met een dodelijke afloop ten gevolge van het "cytokine release syndrome". Van deze acht gevallen werden tenminste drie patiënten behandeld voor een niet-geregistreerde indicatie. MABTHERA is in de Europese Unie geregistreerd voor de behandeling van patiënten met folliculair non-Hodgkin lymfoom die chemoresistent zijn, of waarbij een tweede of volgende recidief optreedt na anti-lymfoom behandeling. Roche adviseert MABTHERA niet buiten de geregistreerde indicatie te gebruiken, uitgezonderd een behandeling in studieverband.

Deze 8 meldingen zijn spontaan gerapporteerd door de behandelaren en verdere informatie wordt op dit moment verzameld. Geschat wordt dat sinds de registratie van MABTHERA in de Verenigde Staten van Amerika (november 1997) en de Europese Unie (juni 1998) er ongeveer 12.000-14.000 patiënten zijn behandeld.

Een belangrijke observatie is dat in alle gevallen de ernstige bijwerkingen optraden aan het begin van de eerste infusie, met name dyspnoe tezamen met bronchospasmen en/of hypoxie.

Een korte beschrijving van de acht gevallen is bijgevoegd. Een Nederlandse vertaling is op aanvraag beschikbaar.

Naast het onderstrepen dat MABTHERA niet buiten de geregistreerde indicatie dient te worden voorgeschreven buiten klinische studies, doet Roche in het kader van de voorgenoemde gevallen de volgende aanbevelingen om ernstige bijwerkingen te voorkomen of te behandelen. Deze aanbevelingen zullen ook worden opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken van MABTHERA.

- De behandeling met MABTHERA moet worden uitgevoerd in de aanwezigheid van een ervaren oncoloog/hematoloog in een ziekenhuisafdeling waar reanimatie apparatuur onder handbereik aanwezig is.

Roche Nederland B.V.

Dept. Pharma IMTH
Nijverheidsweg 38
P.O. Box 42
3640 AA Mijdrecht

Handelsregister
Utrecht e.o.
30041907

Tel. 0297 232000
Fax 0297 232137

- Patiënten met een hoog aantal ($>50.000/\text{mm}^3$) circulerende maligne cellen of een hoge tumorlast, met een waarschijnlijk hoger risico voor het optreden van met name het "cytokine release syndrome", moeten met grote voorzichtigheid behandeld worden en alleen wanneer er geen alternatieve therapeutische mogelijkheden meer voor handen zijn. Deze patiënten dienen nauwgezet gevolgd te worden tijdens de eerste infusie. Het toepassen van een gereduceerde infusie snelheid aan het begin van het eerste infuus dient bij deze patiënten overwogen te worden.
- Het ernstige "cytokine release syndrome" is gerapporteerd voor een aantal patiënten, en wordt gekenmerkt door het optreden van ernstige dyspnoe, dikwijls samengaan met bronchospasmen en hypoxie, naast koorts, rillingen, rigor, urticaria en angio-oedeem. Dit syndroom kan samengaan met sommige karakteristieken van het tumorlyssyndroom zoals hyperurikemie, hypocalciëmie, hyperkaliëmie, acute nierinsufficiëntie, verhoogd LDH en kan gepaard gaan met acute ademhalingsinsufficiëntie en overlijden. De acute ademhalingsinsufficiëntie kan samengaan met gebeurtenissen zoals pulmonale interstitiële infiltratie of oedeem, zichtbaar op een röntgenfoto van de borstkas. Dit syndroom manifesteert zich binnen één of twee uur na het begin van de eerste infusie. Bij patiënten met een pulmonale insufficiëntie in de anamnese of met een pulmonale infiltratie met tumorcellen kan een verhoogd risico ontstaan op bijwerkingen, deze patiënten dienen met grotere voorzichtigheid behandeld te worden. Bij patiënten die een ernstig "cytokine release syndrome" ontwikkelen moet de infusie direct onderbroken worden en dient een agressieve symptoombehandeling toegepast te worden. Omdat een aanvankelijke verbetering gevolgd kan worden door een verslechtering moeten deze patiënten nauwgezet gevolgd worden tot het tumorlyssyndroom en de pulmonale infiltratie zijn verdwenen of zijn uitgesloten. Een verdere behandeling van de patiënten na het volledig verdwijnen van de tekenen en symptomen heeft zelden geleid tot een herhaald optreden van het "cytokine release syndrome".
- Wanneer een patiënt een ernstig "cytokine release syndrome" ontwikkelt moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken. De patiënt dient vervolgens te worden getest op aanwijzingen van het tumorlyssyndroom, inclusief bepaling van de relevante laboratoriumwaarden en een röntgenfoto van de borst in verband met pulmonale infiltratie. De infusie mag niet worden hervat voordat de symptomen volledig zijn verdwenen en zowel de laboratoriumwaarden als de borstfoto's weer een normaal beeld geven. De infusie kan vervolgens hervat worden met niet meer dan 50% van de voorafgaande snelheid. Wanneer er voor de tweede keer een zelfde reactie optreedt dient het staken van de behandeling serieus overwogen te worden. Dit dient per geval bekeken te worden.
- Premedicatie, bestaande uit een pijnstillers en een antihistaminicum (b.v. paracetamol en difenhydramine), dient altijd voorafgaand aan iedere infusie met MABTHERA te worden toegediend. Premedicatie met corticosteroiden dient ook overwogen te worden.
- Bij ongeveer 50% van de patiënten behandeld met MABTHERA traden infusie-gerelateerde bijwerkingen op, waaronder het "cytokine release syndrome". In ongeveer 10% van de patiënten gaat dit samen met hypotensie en bronchospasmen. Deze symptomen zijn gewoonlijk reversibel wanneer de MABTHERA infusie wordt onderbroken en een pijnstillers en een antihistaminicum worden toegediend. Soms kunnen zuurstof, een intraveneuze zoutoplossing, bronchodilatoren of corticosteroiden nodig zijn.
- Angina pectoris of hartritme stoornissen zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met MABTHERA; derhalve dienen patiënten met een cardiale aandoening in de anamnese nauwgezet gevolgd te worden.

Roche attendeert de behandelende artsen erop dat ernstige, levensbedreigende en fatale bijwerkingen kunnen optreden in patiënten die een behandeling met MABTHERA ondergaan. Wij vertrouwen erop dat de hierboven weergegeven informatie u behulpzaam zal zijn om de veiligheid van uw lymfoompatiënten, die met MABTHERA behandeld worden, te optimaliseren. Indien van toepassing, zal Roche u additionele informatie doen toekomen.

Roche spoort de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan elk nieuw geval van bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van MABTHERA te rapporteren aan de daartoe aangewezen nationale instanties of direct aan Roche.

Hoogachtend,

Roche Nederland B.V.



Dr. J.P. Heeres
Manager Regulatory Affairs



Mw. drs. E.M. Loriaux
Pharma Manager

Bijlage: Summary of Fatal Cases.