



Woerden, 3 april 2007

Ref.: GH/mp/07.685

Onderwerp: Meldingen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) in systemische lupus erythematoses en vasculitis (niet geregistreerde indicaties)

**BELANGRIJKE WAARSCHUWING voor GENEESMIDDELEN
NIEUWE VEILIGHEIDSINFORMATIE**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMeA), het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Hoffman-La Roche u over veiligheidsinformatie voor MABTHERA® (rituximab).

- Er zijn twee (2) gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) met dodelijke afloop waargenomen bij patiënten met systemische lupus erythematoses (SLE) die behandeld werden met MABTHERA. Daarnaast is er één (1) geval van PML waargenomen bij een patiënt met vasculitis die behandeld werd met MABTHERA.
- Omdat deze voorvallen zijn opgetreden tijdens gebruik in niet geregistreerde indicaties in een populatie met onbekende omvang, is de incidentie van PML onder patiënten met SLE of vasculitis die behandeld werden met MABTHERA niet bekend. PML is ook gemeld bij SLE patiënten en vasculitis patiënten die niet behandeld zijn met MABTHERA. Een causaal verband tussen MABTHERA en PML is niet vastgesteld.
- Artsen die patiënten behandelen met SLE dienen rekening te houden met PML bij elke patiënt met nieuwe, niet eerder bekende, neurologische verschijnselen. Overleg met een neuroloog, MRI van de hersenen en lumbaalpunctie kunnen worden overwogen als dit klinisch noodzakelijk is.

Progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) is een zeldzame, progressief verlopende demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel die meestal overlijden of ernstige invaliditeit tot gevolg heeft. PML wordt veroorzaakt door activatie van het JC virus, een polyomavirus dat voorkomt in latente vorm bij meer dan 80% van gezonde volwassenen. JC virus blijft normaal gesproken latent, en veroorzaakt alleen bij immunogecompromitteerde patiënten PML. De factoren die leiden tot activatie van de latente infectie zijn niet geheel duidelijk.

PML is gemeld bij HIV-positieve patiënten, immunogecompromitteerde kankerpatiënten, transplantatiepatiënten en patiënten met auto-immuunziekten zoals SLE. Afwijkingen in T-cellen worden belangrijk geacht voor heractivatie van het JC virus en PML. Zeer zelden (<1/10.000) worden gevallen van PML gemeld bij non-Hodgkin lymfoom (NHL) patiënten die alleen chemotherapie krijgen of MABTHERA. In de meeste gevallen kwam dit voor in combinatie met chemotherapie of hematopoietische stamceltransplantatie. Deze informatie is gemeld aan de EMEA en is beoordeeld door de CHMP, gelijktijdig met een herziening van de SmPC. De CHMP heeft de aangepaste tekst in de SmPC goedgekeurd.

JC virus infectie resulterend in PML en overlijden is gemeld bij 2 patiënten met SLE die behandeld werden met MABTHERA. Beide patiënten hadden langdurig SLE met meerdere behandelingskuren met een immunosuppressivum voordat ze MABTHERA toegediend kregen. Deze patiënten werden binnen 12 maanden na hun laatste infusie met MABTHERA gediagnostiseerd met PML. JC virusinfectie resulterend in PML is ook gemeld bij 1 patiënt met ANCA-negatieve vasculitis cryoglobulinemie (hepatitis C negatief). Deze patiënt had een voorgeschiedenis van 6 jaar durende ziekte met meerdere amputaties. De patiënt werd behandeld met immunosuppressiva (inclusief cytotoxische) voorafgaand aan de behandeling met MABTHERA en kreeg immunosuppressiva in combinatie met MABTHERA. PML werd binnen 12 maanden na de eerste blootstelling aan MABTHERA gediagnostiseerd en de patiënt ontvangt op dit moment behandeling.

PML is gemeld bij patiënten met SLE die werden behandeld met prednison, azathioprine, cyclofosfamide en andere immunosuppressiva, zonder gelijktijdig gebruik van MABTHERA en ook bij patiënten met vasculitis die behandeld werden met immunosuppressiva zonder gelijktijdig gebruik van MABTHERA. Een causaal verband tussen MABTHERA en PML is niet vastgesteld. De totale incidentie van PML bij SLE of vasculitis patiënten is onbekend. Behalve deze 3 gevallen zijn er geen andere meldingen van PML bij patiënten met auto-immuunziekten die MABTHERA kregen toegediend. Wij blijven dit nauwlettend volgen en alle nieuwe informatie zal direct worden gecommuniceerd.

Artsen die patiënten met autoimmuunziekten behandelen, dienen bij elke patiënt waarbij een nieuwe neurologische aanval plaatsvindt de diagnose PML te overwegen. Consultatie bij een neuroloog, MRI scan van de hersenen en lumbaalpunctie kunnen worden overwogen als een klinische noodzaak. Er is momenteel geen geaccepteerde screeningtest voor PML.

Bij patiënten die PML ontwikkelen dient behandeling met MABTHERA gestopt te worden en dosisverlaging of discontinuering van gelijktijdige immunosuppressieve therapie en een geschikte behandeling waaronder antivirale therapie zou overwogen moeten worden. Er zijn geen interventies bekend die op betrouwbare wijze PML kunnen voorkomen of PML adequaat kunnen behandelen indien het optreedt.

MABTHERA (rituximab) is een recombinant chimerisch anti-CD20 monoklonaal antilichaam geïndiceerd voor behandeling van patiënten met fase III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie. In de Europese Unie en vele landen wereldwijd is MABTHERA in combinatie met CVP chemotherapie geïndiceerd voor behandeling van patiënten die niet eerder behandeld zijn met fase III-IV folliculair lymfoom. MABTHERA onderhoudstherapie is geïndiceerd voor patiënten met recidiverend / refractair folliculair lymfoom die reageren op inductietherapie met chemotherapie al dan niet in combinatie met MABTHERA. MABTHERA is in combinatie met CHOP-chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met CD20 positief diffuus grootcellig B-cel NHL. MABTHERA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of intolerantie hebben ondervonden bij andere disease-modifying anti-rheumatic drugs, inclusief één of meer tumor necrose factor (TNF)-blokkerende therapieën. MABTHERA is niet geïndiceerd voor de behandeling van SLE en vasculitis.

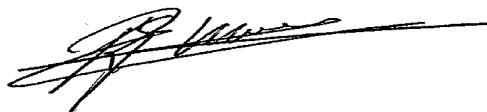
MABTHERA wordt al meer dan 10 jaar gebruikt voor de behandeling van patiënten met NHL en andere hematologische aandoeningen en ongeveer één miljoen patiënten zijn sinds de registratie blootgesteld aan MABTHERA.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op Internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van een handelsvergunning van het product.

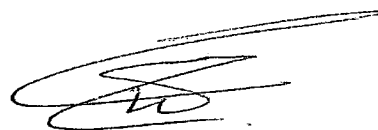
Mocht u nog vragen hebben of aanvullende informatie wensen over het gebruik van MABTHERA, neemt u dan gerust contact met ons op.

Hoogachtend,

Roche Nederland B.V.



Drs. R.J.A. Moers
Medical Manager



Drs. G.M. ten Hoor
Senior Medical Manager