

Tilburg, 16 juli 2002

Betreft: belangrijke update EPREX* (epoëtine alfa) en erythrocytaire aplasie (erythroblastopenie).

Geachte mevrouw/heer,

Gaarne uw aandacht voor de onderstaande informatie, met name voor de vetgedrukte tekst.

Ortho Biotech, een divisie van Janssen-Cilag B.V., informeerde u op 19 november 2001 in overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, over post-marketing meldingen van het optreden van erythrocytaire aplasie (erythroblastopenie) bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na maanden tot jaren behandeling met EPREX (epoëtine alfa) of andere erytropoëtine bevattende middelen. Met dit schrijven willen wij u op de hoogte brengen van de meest recente informatie met betrekking tot de wereldwijde meldingen van erythrocytaire aplasie tijdens het gebruik van EPREX tot 31 mei 2002.

Uit de wetenschappelijke literatuur (Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. J Pharm Sci 2001; 90:1-11) blijkt dat alle exogene proteïnen een immuunrespons uit kunnen lokken, met name als toediening hiervan plaatsvindt via subcutane weg. Gevallen van erythrocytaire aplasie zijn in de Europese Unie gemeld met epoëtine bevattende producten. De meerderheid van deze gevallen hing samen met het gebruik van EPREX, dat hoofdzakelijk via de subcutane route werd toegediend, uitsluitend aan patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Het geneesmiddel dient derhalve, indien mogelijk, intraveneus te worden toegediend aan patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Indien intraveneuze toediening niet mogelijk is, moet de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid van subcutane toediening serieus overwogen worden. Ortho Biotech zal doorgaan met het onderzoek naar de verschillende aspecten die bijdragen aan de formatie van antilichamen en erythrocytaire aplasie.

Tot 31 mei 2002 zijn er bij Ortho Biotech 141 post-marketing meldingen gedaan van erythrocytaire aplasie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden met EPREX. Bij 114 patiënten is dit bevestigd door beenmergonderzoek. In 80 gevallen waren gegevens over antilichamen beschikbaar, waarvan bij 66 patiënten antilichamen tegen erytropoëtine zijn waargenomen. Alle meldingen betroffen patiënten met chronische nierinsufficiëntie (predialyse, peritoneale dialyse en hemodialyse). De gegevens zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Het mediane tijdstip waarop erythrocytaire aplasie optrad vanaf de start van de behandeling met EPREX was 10 maanden, met een spreiding van 1 - 92 maanden. Tot op heden is er een patiënt gemeld wiens overlijden samenhangt met de behandeling van erythrocytaire aplasie met immunosuppressiva.

Tabel. Jaarlijks aantal wereldwijde meldingen van vermoede erythrocytaire aplasie tijdens het gebruik van EPREX tot 31 mei 2002

	Jaar onbekend	1988-1998	1999	2000	2001	2002 tot 31 mei 2002
Aantal meldingen van het optreden van erythrocytaire aplasie per jaar waarin deze reactie plaatsvond.	33*	3	12	17	60	16
Blootstelling aan EPREX in patiënten met nierinsufficiëntie (x100,000 patiëntjaren)		8,93	2,09	2,26	2,48	1,14

* Van de 33 gevallen waarvan het jaartal onbekend is waarop de reactie plaatsvond, zijn 3 gevallen in 2000 gemeld, 9 in 2001 en 21 in 2002.

Ortho Biotech is gestart met een uitgebreid technisch en klinisch onderzoek naar de mogelijke oorzaken voor erythrocytaire aplasie. Tot op heden is er nog geen op zich zelfstaande oorzakelijke factor geïdentificeerd. Een aantal factoren die kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van immunogeniciteit van het exogene proteïne, epoëtine, wordt op dit moment onderzocht.

De meeste meldingen van erythrocytaire aplasie hangen samen met de subcutane (SC) toedieningsroute. Sinds het midden van de negentiger jaren is de toedieningsroute van EPREX bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie in de meeste landen veranderd van voornamelijk intraveneus naar voornamelijk subcutaan. Op basis van beperkte gegevens wordt de incidentie van erythrocytaire aplasie in de periode 1998 tot 2002 geschat op 0,67/100.000 patiëntjaren voor intraveneuze toediening en 20,06/100.000 patiëntjaren voor subcutane toediening.

Als de werkzaamheid van het geneesmiddel plotseling vermindert, dienen typische oorzaken hiervan te worden gezocht (bijv. ijzer-, foliumzuur- en vitamine B12-tekort, aluminiumvergiftiging, infectie of ontsteking, bloedverlies en hemolyse). Als er geen oorzaak gevonden wordt, dient men een beenmergonderzoek te overwegen. Wanneer de diagnose erythrocytaire aplasie gesteld wordt, moet de behandeling met EPREX onmiddellijk worden stopgezet en moet men overwegen te testen op antilichamen tegen erythropoëtine. Patiënten moeten niet worden overgezet op een ander product, aangezien anti-erythropoëtine antilichamen kruisreageren met andere erythropoëtines. Andere oorzaken van erythrocytaire aplasie moeten worden uitgesloten en er dient een geschikte therapie te worden ingesteld.


Verder wijzen wij u als behandelend arts en apotheker op de Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag (zie de officiële productinformatie (deel IB1) rubriek 6.4). EPREX dient in zijn oorspronkelijke verpakking bewaard te worden bij een temperatuur tussen 2 en 8 °C en mag niet ingevroren worden. U wordt tevens geadviseerd de informatie over opslag door te spreken met uw patiënt en hem/haar op de desbetreffende passage in de bijsluiters te wijzen. **Er zijn veranderingen gemaakt in de officiële productinformatie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4) waarvan een aangepaste versie bij deze brief is gevoegd.**

Indien u antilichamen wilt laten bepalen, neemt u dan contact op met ons servicecentrum, telefoonnummer 0800-242 42 42.

Verder vragen wij graag uw aandacht voor het volgende. Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen van Ortho Biotech melden bij Ortho Biotech of bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruikmaken van het meldingsformulier dat u op Internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u op werkdagen tussen 08.00 en 17.30 uur contact opnemen met ons servicecentrum, telefoonnummer 0800-242 42 42.

Met vriendelijke groeten,



M. Torremán, arts
Medisch directeur

Bijlage: officiële productinformatie (IB1-tekst) EPREX