

**Datum:** 11.11.2008  
**Kontakt:** Dr. Petra Günter  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55-36243, Durchwahl Fax 36207  
**E-Mail:** petra.guenter@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16b-081030-9405-A-PHV

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Wichtige Information über die progressive multifokale  
Leukoenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von  
Mabthera® bei Autoimmunerkrankungen einschließlich der rheumatoiden  
Arthritis**

**Mabthera® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,**  
Zulassungsnummer: EU/1/98/067/001

**Mabthera® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,**  
Zulassungsnummer: EU/1/98/067/002

**Zulassungsinhaber:** ROCHE

**Wirksamer Bestandteil:** Rituximab

Mabthera® (Rituximab) ist ein monoklonaler Antikörper und repräsentiert ein glykosiliertes Immunglobulin mit folgenden Indikationen:

- als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder weiteren Rückfall haben
- in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV
- für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne Mabthera®, angesprochen haben
- in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
- in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika („disease modifying antirheumatic drugs“ [DMARDs]) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Mabthera® ist nicht zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen zugelassen.

## **Weitere Sicherheitsinformationen**

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine seltene, progressive Erkrankung, die zu einer Entmarkung im Zentralen Nervensystem führt, welche in der Regel tödlich verläuft oder zu einer schweren Behinderung führt. PML wird durch die Aktivierung des JC-Virus ausgelöst, eines Polyomavirus, mit welchem bis zu 80 % aller gesunden Erwachsenen latent infiziert sind. Normalerweise bleibt die JC-Virus-Infektion latent und verursacht typischerweise nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem eine PML. Welche Faktoren zur Aktivierung der latenten Infektion führen, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden.

Es wurde über 5 Fälle einer PML bei Patienten berichtet, die aufgrund einer Autoimmunerkrankung behandelt wurden. 2 Fälle traten bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und jeweils 1 Fall trat bei einem Patienten mit Vaskulitis, mit Wegener-Klinger-Granulomatose sowie mit rheumatoider Arthritis auf.

Mabthera® wird zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms und anderen hämatologischen Tumoren eingesetzt. Bis Juli 2008 wurden 76 Berichte zu einer bestätigten PML oder zu einem Verdachtsfall auf PML bei Patienten, die Mabthera® in einer zugelassenen oder nicht-zugelassenen Indikation erhalten hatten, identifiziert. Davon traten 69 Fälle bei einer onkologischen Indikation, ein Fall bei einer hämatologischen Indikation (autoimmunhämolytische Anämie), 5 Fälle bei Autoimmunerkrankungen und ein Fall bei einer unbekanntem Indikation auf.

## **Weitere Informationen zu den Empfehlungen an die Ärzte**

Der Arzt sollte auf erste Anzeichen und Symptome achten, die auf eine PML hindeuten. Das sind unter anderem Sehstörungen, motorische Dysfunktion und beeinträchtigte Wahrnehmung in der Regel in Zusammenhang mit Unbeholfenheit, Erblindung, ausgeprägtes Schwächegefühl wie Hemiparese und verändertes Verhalten. Weitere Anzeichen sind Sinnesverlust, Vertigo und Krampfanfälle.

Wenn ein Patient diese Symptome entwickelt, muss die weitere Anwendung von Mabthera® eingestellt werden, bis die Diagnose PML ausgeschlossen worden ist.

Der behandelnde Arzt soll den Patienten untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hindeuten, und falls ja, ob diese Symptome auf eine PML hindeuten könnten. Beim kleinsten Zweifel sind weitergehende Untersuchungen durchzuführen, wie eine MRT-Untersuchung oder eine Lumbalpunktion, um im Liquor auf DNA des JC-Virus zu testen oder wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen.

Bei Patienten, die eine PML entwickeln, ist Mabthera® abzusetzen. Zusätzlich ist eine Reduktion oder Beendigung begleitender immunsuppressiver Behandlungen in Betracht zu ziehen. Es sind keine medizinischen Maßnahmen bekannt, mit der man PML therapieren oder verlässlich verhindern kann.

Bitte melden Sie dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen / AGES PharmMed und dem alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Mabthera®.

Der Zulassungsinhaber hat alle Krankenhaus-Internisten, Krankenhaus -Neurologen sowie Krankenhaus-Immunologen und Rheumatologen in einem gesonderten Schreiben informiert.