

**Datum:** 05.04.2007  
**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:** ...  
**Ihr Zeichen:** ...

## **Information des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit**

**Betreff: 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**

**Wirksamer Bestandteil: Rituximab**

**Zulassungsinhaber: ROCHE-GB**

**Wichtige neue Sicherheitsinformation über Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis (nicht zugelassene Indikationen)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen teilt mit:

MabThera® ist für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

Wir möchten Ihnen folgende wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu MabThera® (Rituximab) geben:

- **Es wurden zwei Berichte über Todesfälle aufgrund progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) übermittelt, die nach der Anwendung von MabThera® zur Behandlung von systemischem Lupus Erythematoses (SLE) aufgetreten sind. Ein weiterer Fall über PML wurde von einem Patienten mit Vaskulitis berichtet, der MabThera erhalten hatte.**
- **Da die berichteten Ereignisse bei der Anwendung außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs in einer Population unbekannter Größe aufgetreten sind, ist die Häufigkeit des Auftretens von PML bei Patienten mit SLE oder Vaskulitis, die mit MabThera® behandelt werden, unbekannt. PML wurde auch bei Patienten mit SLE und Vaskulitis berichtet, die keine Behandlung mit MabThera® erhielten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von MabThera® und dem Auftreten von PML konnte nicht nachgewiesen werden.**
- **Ärzte, die Patienten mit SLE oder Vaskulitis behandeln, sollten bei Patienten mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen auch eine PML in Erwägung ziehen. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen, sollten ein Neurologe konsultiert werden, eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie eine Lumbalpunktion in Betracht gezogen werden.**

Die 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, das in latenter Form bei bis zu 80 % aller gesunden Erwachsenen zu finden ist. 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. PML wurde auch bei HIV-positiven Patienten, Krebspatienten mit geschwächtem Immunsystem, Transplantationspatienten und Patienten mit Autoimmunerkrankungen einschließlich SLE festgestellt.

T-Zell Deviationen wurden als wichtiger Faktor für eine Reaktivierung des JC-Virus und für das Auftreten der PML beschrieben. In sehr seltenen Fällen (< 1/10 000) wurde PML bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom unter Chemotherapie allein oder unter der Behandlung mit MabThera® beobachtet. Bei der Mehrzahl der Fälle trat dieses Ereignis in Kombination mit Chemotherapie oder in Zusammenhang mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation auf.

Ärzte, die Patienten mit Autoimmunerkrankungen behandeln, sollten bei Patienten mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen auch eine PML in Erwägung ziehen. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen, sollten ein Neurologe konsultiert werden, eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie eine Lumbalpunktion in Betracht gezogen werden. Es gibt derzeit keinen gesicherten diagnostischen Test für PML.

Bei Patienten, die eine PML entwickeln, sollte MabThera® abgesetzt werden. Zusätzlich ist eine Reduktion oder Beendigung begleitender immunsuppressiver Behandlungen in Betracht zu ziehen. Eine angemessene Therapie einschließlich einer Behandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln ist zu erwägen. Es sind keine medizinischen Maßnahmen bekannt, mit der man PML therapieren oder verlässlich verhindern kann.

MabThera® in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, 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 zugelassen zur Behandlung des systemischen Lupus Erythematodes oder der Vaskulitis.

Bitte melden Sie dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen / AGES PharmMed und dem Zulassungsinhaber alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von MabThera®.

Der Zulassungsinhaber wird alle KH-Internisten, KH-Neurologen (Facharzt für Psychiatrie und/oder Neurologie) sowie die KH-Immunologen in einem gesonderten Schreiben informieren.