

Перевод:

Письмо-обращение к специалистам в связи с информацией о развитии фатальных инфузионных реакций у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение препаратом «Мабтера®» (ритуксимаб).

Уважаемые специалисты здравоохранения,

Группа компаний Roche хотела бы проинформировать вас о получении новых важных сведений, касающихся применения ритуксимаба для лечения ревматоидного артрита (РА).

После регистрации данного показания к применению ритуксимаба были получены пострегистрационные сообщения о случаях развития фатальных инфузионных реакций у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение препаратом «Мабтера®».

Резюме

- Специалисты здравоохранения должны тщательно отслеживать признаки развития гиперчувствительности или анафилаксии у всех пациентов, получающих ритуксимаб, причем как во время введения препарата, так и после него.
- До начала каждой инфузии ритуксимаба следует провести премедикацию анальгетиком/антипиретиком (например, *парацетамол*) и антигистаминным препаратом (например, *дифенгидрамин*).
- Кроме того, следует проводить премедикацию препаратами из группы глюкокортикоидов для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.
- Препараты, используемые для устранения реакций гиперчувствительности (н.п., *эпинефрин*, *антигистамины* и *глюкокортикоиды*) должны быть всегда доступны на случай необходимости их немедленного использования при развитии аллергической реакции во время введения ритуксимаба.
- В том случае, если у пациента выявлена анафилаксия или другая серьезная реакция гиперчувствительности/инфузионная реакция, следует:
 - Немедленно прекратить введение ритуксимаба
 - Начать соответствующее медикаментозное лечение.
- Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались нежелательные явления со стороны сердца и легких.
- В настоящее время в <инструкцию по применению препарата> вносятся изменения с целью отражения полученной информации.

Дополнительная информация

Ниже представлены доступные сведения, полученные из спонтанных пострегистрационных сообщений о случаях развития фатальных инфузионных реакций:

- У 62-летнего пациента мужского пола (в анамнезе перикардиальный выпот и синдром апноэ во сне) была выявлена одышка и слабость в конечностях после пятого курса лечения ритуксимабом. В дальнейшем диагностирована остановка сердца и дыхания. Реанимационные мероприятия по восстановлению сердечной деятельности и дыхания не дали результата. Пациент умер в стационаре.
- У женщины в возрасте 51 года с недостаточностью аортального клапана в анамнезе была выявлена анафилактическая реакция во время второй инфузии первого курса лечения ритуксимабом. Пациентка была переведена в реанимационное отделение, где ее состояние

Representative Office of
F. Hoffmann – La Roche Ltd

Business Center «Neglinnaya Plaza»
2, Trubnaya square
107031 Moscow, Russian Federation

Tel.: + 7 (495) 229 29 99
Fax: + 7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд
(Швейцария)
Представительство в г. Москве

107031, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»

Тел.: + 7 (495) 229 29 99
Факс: + 7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

временно улучшилось. Тем не менее, впоследствии у нее развилось возможное желудочно-кишечное или легочное кровотечение с гемодинамической декомпенсацией. Пациентка умерла в тот же день.

- Еще два пациента (женщина 46 лет и мужчина 29 лет) умерли в день инфузии ритуксимаба. Несмотря на то, что симптомов, свидетельствующих о развитии анафилактической реакции, не выявлено ни у одного из пациентов, совпадение дня инфузии препарата и смерти пациентов не позволяет исключить возможные инфузионные реакции.

Информация о тяжелых инфузионных реакциях, ассоциированных с применением ритуксимаба для лечения ревматоидного артрита, ранее была представлена в инструкции по применению ритуксимаба/информационных материалах по препарату.

В разделы <инструкции по применению препарата> «Способ применения и дозы», «Особые указания» и «С осторожностью» вносится ряд изменений с целью включения новых данных по безопасности ритуксимаба.

В раздел «Способ применения и дозы» добавляется специфическая информация о премедикации у пациентов с РА:

- До начала каждой инфузии Мабтеры® следует провести премедикацию анальгетиком/антипиретиком (н.п., парацетамол) и антигистаминным препаратом (н.п., дифенгидрамин).
- Кроме того, следует проводить премедикацию препаратами из группы глюкокортикоидов для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций. Пациенты должны получать 100 мг метилпреднизолона внутривенно за 30 минут до начала каждой инфузии Мабтеры®.

В разделы «Особые указания» и «С осторожностью» вносятся данные сообщений о случаях фатальных инфузионных реакций, зарегистрированных в постмаркетинговом периоде. Кроме того, в этих разделах приводятся разъяснения по премедикации до начала инфузии ритуксимаба у пациентов с РА.

Текст данного письма-обращения к специалистам здравоохранения согласован с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Контактная информация для сообщений о нежелательных явлениях

Просим Вас сообщать о всех нежелательных явлениях, зарегистрированных на фоне применения ритуксимаба, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по телефонам 8(499)578-01-31 и 8(499)578-02-73, а также в виде заполненной карты-извещения (http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezопасnosti_ls/2956) или по почте (109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1).

Кроме того, эта информация может быть передана непосредственно в компанию Roche по телефону 8(495)229-29-99 (офис Представительства компании), а также по электронной почте moscow.ds@roche.com.

Просим обращаться в Представительство компании и в том случае, если у вас возникнут вопросы по развитию анафилаксии или серьезных реакций гиперчувствительности на фоне применения ритуксимаба, а также при необходимости получения дополнительных сведений.

Representative Office of
F. Hoffmann – La Roche Ltd

Business Center «Neglinnaya Plaza»
2, Trubnaya square
107031 Moscow, Russian Federation

Tel.: + 7 (495) 229 29 99
Fax: + 7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд
(Швейцария)
Представительство в г. Москве

107031, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»

Тел.: + 7 (495) 229 29 99
Факс: + 7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

Direct Healthcare Professional Communication on the association of MabThera (Rituximab) with fatal infusion related reactions in patients with Rheumatoid arthritis

Dear Healthcare Professional:

The Roche group would like to inform you of important new safety information on the use of rituximab in rheumatoid arthritis (RA).

Since the marketing approval of rituximab in RA, fatal infusion related reactions in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab have been reported in the post marketing setting.

Summary

- Healthcare professionals must be vigilant for signs of hypersensitivity or anaphylaxis in all patients receiving rituximab, both during and following its administration.
- Premedication consisting of analgesic/anti-pyretic (*e.g. paracetamol*) and an antihistaminic drug (*e.g. diphenhydramine*) should always be administered before each infusion of rituximab.
- Premedication with glucocorticoids should also be administered in order to reduce the frequency and severity of infusion related reactions.
- Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions (*e.g. epinephrine, antihistamines and glucocorticoids*), should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of rituximab.
- If anaphylaxis or any other serious hypersensitivity/infusion reaction occurs,
 - administration of rituximab should be stopped immediately, and
 - appropriate medical management should be initiated
- Patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions should be closely monitored.
- The <prescribing/product information> for MabThera is being updated to include this information

Further information on the safety concern

Available details of the spontaneous post marketing reports of fatal infusion related reactions are presented below:

- A 62 yr old male with a history of pericardial effusion and sleep apnoea syndrome developed shortness of breath and weakness in his extremities after the fifth course of rituximab. The patient progressed into cardiorespiratory arrest. CPR was unsuccessful. The patient was pronounced dead at the hospital.
- A 51 yr old female with a history of aortic valve incompetence experienced an anaphylactic reaction during the second infusion of the first course of rituximab. The patient was transferred to the ICU where her medical condition temporarily improved. However she subsequently developed possible gastrointestinal or lung bleeding with hemodynamic decompensation. The patient died the same day.
- Two other patients (a 46 yr old female and a 29 yr old male) died on the day of a rituximab infusion. Although no symptoms suggestive of an anaphylactic reaction were reported for either patient, based on the temporal relationship of the infusion and death, infusion related reactions could not be ruled out.

Information regarding severe infusion related reactions associated with treatment with rituximab for RA previously has been provided in the prescribing/product information documents.

The Dosage and Administration and Special Warnings and Precautions for Use sections of the <prescribing/product information> for rituximab have been updated to reflect the new safety information.

In the Dosage and Administration section, specific information on pre-medication for RA patients has been added:

- Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic (*e.g. paracetamol*) and an anti-histaminic drug (*e.g. diphenhydramine*) should always be administered before each infusion of MabThera/Rituxan.
- Premedication with glucocorticoids should also be administered in order to reduce the frequency and severity of infusion-related reactions. Patients should receive 100 mg IV methylprednisolone to be completed 30 minutes prior to each MabThera/Rituxan infusion

In the Warnings and Precautions for Use Section, information on reports of fatal infusion reactions in the post marketing setting, as well as clarifications for use of pre-medication prior to infusion of rituximab for RA, has been added.

The information in this letter to healthcare professionals has been agreed with the < Health Authority>

Call for Reporting

Please report any suspected adverse events occurring with the use of rituximab to <local health authority/EMA> by phone (number), by facsimile (number), online (weblink) or mailed, using the <form>, to the <local health authority/EMA + address>.

Alternatively, suspected adverse events may be reported to Roche by contacting <local tel. no> and <email address>.

For further information or any questions on anaphylactic or serious hypersensitivity reactions associated with the use of rituximab, please contact <local number>.

[n]