

# Cabazitaxel: overdoseringen door ontbreken informatie

Onduidelijke instructies in de productinformatie van cabazitaxel leidden zowel nationaal als internationaal tot overdoseringen. Na de eerste incidenten paste de fabrikant de instructies aan zonder dit voldoende helder te communiceren naar zorgverleners, waardoor de fouten bleven optreden.

Auteur **Arianne van Rhijn, David Opstelten, Eric van Roon en Peter de Smet**

Een medewerker van een ziekenhuisapotheek maakt cabazitaxel (Jevtana) voor toediening gereed, waarbij volgens het voorschrift aan het concentraat (60 mg/1,5 ml) 4,5 ml oplosmiddel moet worden toegevoegd. Cabazitaxel is geregistreerd voor patiënten met uitgezaaide, hormoon-refractaire prostaatkanker waarbij docetaxel niet meer werkt.

De medewerker ontdekt dat op de kartonnen verpakking staat dat zowel de flacon met het infusieconcentraat als de flacon met oplosmiddel zijn overvuld. De flacon bevat niet 60 mg cabazitaxel maar 73,2 mg in een volume van 1,83 ml in plaats van 1,5 ml, zoals vermeld staat in de *summary of product characteristics* (SmPC) van medio 2012. Op

die SmPC is het VTGM-voorschrift gebaseerd.

Door het concentraat cabazitaxel te verdunnen met 4,5 ml oplosmiddel, en niet met de meegeleverde 5,67 ml, ontstaat een hogere concentratie dan bedoeld, namelijk 11,56 mg/ml ( $73,2 \text{ mg in } 1,83 + 4,5 = 6,33 \text{ ml}$ ). Dat ligt ruim 15% hoger dan de beoogde concentratie van 10 mg/ml.

Dit incident werd gemeld in augustus 2013 bij de Stichting Portaal voor Patiëntveiligheid/CMR, die in september een alert verspreidde. Het bleek niet het eerste incident in Nederland te zijn. Minimaal vijftien ziekenhuizen hanteerden een foutieve wijze om cabazitaxel voor toediening gereed te maken. Zeker twee ziekenhuisapotheken stelden reeds in 2011 de firma op de hoogte van de onduidelijke gebruiksinstructies.

Elders in Europa traden ook incidenten met cabazitaxel op. Op verzoek van het EMA verduidelijkte de fabrikant in september 2012 de SmPC, na incidenten in Spanje in datzelfde jaar. Deze aanpassingen werden echter niet gecommuniceerd naar zorgverleners via een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC).

## Aanbevelingen

Het is ongebruikelijk dat de gehele inhoud van een flacon met overmaat moet worden verwerkt, en niet het nominale volume. Dit vergt extra alertheid bij zowel beoordelingsautoriteiten als bij fabrikanten en

## Niet gewaarschuwd

Achtereenvolgens ging het volgende mis in de beschreven casus:

- in de SmPC ontbrak essentiële informatie over de overmaat in de ampullen;
- zorgverleners werden niet gewaarschuwd doordat informatie over de incidenten versnipperd was bij IGZ, CBG, EMA, Lareb en CMR;
- de fabrikant communiceerde de aanpassingen in de SmPC niet naar zorgverleners via een DHPC.



foto: Reimier van Hest

## EERSTE MEL- DINGEN WAREN ALLEEN BIJ FABRIKANT, HELAAS NIET BIJ CMR OF LAREB

CABAZITAXEL IS SINDS FEBRUARI 2014  
IN NEDERLAND BESCHIKBAAR MET  
AANGEPASTE PRODUCTINFORMATIE,  
BIJSLUITER EN VERPAKKING.

### Jevtana: incidenten, alerts en aanpassingen in de productinformatie

maart 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>marktintrouctie cabazitaxel (Jevtana) in Nederland</li> </ul>
oktober 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>ziekenhuis A meldt incident met te hoge dosis cabazitaxel bij fabrikant en correspondeert daarmee over onduidelijkheden rond de bereiding</li> </ul>
juni 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>ziekenhuis B meldt problemen met de bereiding bij de fabrikant door de onduidelijke SmPC. Deze ziekenhuisapotheker heeft dit al eerder aangekaart bij de bereiding van docetaxel (Taxotere)</li> </ul>
juli 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>incidenten met cabazitaxel in Spanje leiden tot een alert in Spanje</li> </ul>
augustus 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMA verzoekt de fabrikant de SmPC, de bijsluiters en de verpakking aan te passen</li> </ul>
september 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>melding van Sanofi NL over Serious Adverse Event (SAE) met cabazitaxel bij Eudravigilance. Na follow-up (in oktober) bleek dat dit een toedieningsfout betrof</li> <li>goedkeuring aanpassingen in productinformatie door de Europese Commissie</li> </ul>
februari 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>aangepaste SmPC is in Nederland beschikbaar</li> <li>fabrikant geeft extra instructie over de overmaat aan ziekenhuizen die cabazitaxel introduceren. Geen directe communicatie (DHPC) naar zorgverleners over de aanpassingen in de SmPC</li> <li>Spanje deelt de alert via de website IMSN en toont dit tijdens een workshop van het EMA</li> </ul>
maart 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>melding van Sanofi NL over doseringsfout met cabazitaxel bij Eudravigilance</li> <li>ziekenhuis C meldt incident met cabazitaxel bij IGZ</li> </ul>
augustus 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>ziekenhuis D meldt incident bij IGZ en CMR</li> <li>Ziekenhuis D en CMR constateren dat de onvolledige SmPC nog steeds beschikbaar is op de website van de fabrikant</li> </ul>
september 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>CMR roept alle ziekenhuisapothekers op hun VTGM-voorschrift voor cabazitaxel te controleren. Vijf andere ziekenhuizen geven aan een foutief voorschrift te hanteren</li> <li>ziekenhuis E meldt incident met cabazitaxel bij IGZ</li> <li>fabrikant inventariseert bij alle ziekenhuizen de bereidingswijze van cabazitaxel: vijftien ziekenhuizen hanteren een foutief voorschrift</li> <li>CMR verspreidt alert</li> </ul>
oktober 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>PRAC adviseert om de instructie in de productinformatie te verduidelijken en om een DHPC te verspreiden</li> </ul>
november 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>fabrikant stuurt DHPC naar ziekenhuisapothekers, oncologen, urologen en gespecialiseerde oncologieverpleegkundigen</li> </ul>
februari 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>goedkeuring verdere aanpassingen in de productinformatie door de Europese Commissie</li> </ul>
maart 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>CMR ontvangt informatie over incidenten in Denemarken</li> </ul>

N.B.: waar incident/incidenten staat, wordt een vergelijkbaar incident bedoeld als beschreven in de casus (foutieve bereiding cabazitaxel).

(ziekenhuis)apothekers. CMR vroeg, om soortgelijke fouten te voorkomen, IGZ, CBG, NVZA, Lareb en de fabrikant aan tafel. Uit de bijeenkomsten – waaraan de firma helaas niet wilde deelnemen – kwamen verschillende aanbevelingen naar voren. Zo zouden gebruiksinstructies voor opname in een SmPC in de praktijk getoetst moeten worden, met name bij parenteralia met een overmaat aan vloeistof in de ampul. Inmiddels is dit al onderdeel van het beoordelingsbeleid van het CBG en in Europa wordt de praktijk in toenemende mate betrokken bij het beoordelen van de gebruikersaspecten van geneesmiddelen. Ook zou het EMA of het CBG – dat beslist of een fabrikant een DHPC moet versturen – zorgverleners moeten raadplegen over het nut om wel of niet te informeren.

### Communiceren

Wijzigingen in gebruiksinstructies van producten die de apotheek moet klaarmaken, zouden fabrikanten *altijd* moeten communiceren naar (ziekenhuis)apothekers. Daarnaast zou een vrij toegankelijk digitaal systeem waarin wijzigingen en versiebeheer in SmPC's duidelijk zichtbaar zijn, bijdragen aan de praktijk.

Verder kunnen (ziekenhuis)apothekers overwegen extra waarborgen in procedures op te nemen bij de eerste keren dat hun medewerkers een nieuw geneesmiddel klaarmaken, om er zo zeker van te zijn dat de handelingen conform de SmPC gebeuren. De eerdere incidenten met cabazitaxel in Nederland werden bij de firma gemeld, maar helaas niet bij CMR of Lareb. Aangezien het een ernstige bijwerking – neutropenie – betrof, leidde dat wel tot een melding in de Europese database Eudravigilance, maar niet tot een extra waarschuwing. Het ging om een bekende bijwerking. Dat een (structurele) fout in het proces mogelijk heeft bijgedragen aan de schade, werd niet onderkend.

### Delen van informatie

De beschreven casus leert ook dat het adequaat delen van informatie – zowel nationaal als internationaal – van groot belang is. In Nederland dienen zorgverleners (ernstige) bijwerkingen te melden bij Lareb, ook als dit komt door off-labelgebruik, een medicatie- of gebruiksfout, of misbruik; in deze laatste

## Sanofi: 'Overleg EMA'

Desgevraagd geeft de fabrikant de volgende reactie:

Sanofi onderschrijft dat het voortdurend delen van informatie met de beroepsgroep over de juiste bereiding en toepassing van geneesmiddelen cruciaal is voor veilig en effectief gebruik in de klinische praktijk. In samenspraak met het EMA heeft Sanofi zowel nationaal als internationaal maatregelen getroffen om herhaling te voorkomen.

gevallen bij voorkeur ook bij de CMR. Incidentmeldingen waar schade is opgetreden, zijn interessant voor zowel Lareb als CMR.

Idealiter wisselen deze twee organisaties de informatie uit. Dat geldt feitelijk ook voor de fabrikant, de IGZ en het CBG. Iedere instantie beziet immers de casus vanuit de eigen specifieke invalshoek. Zo beoordeelt Lareb de relatie tussen het product en de bijwerking en onderzoeken IGZ en CMR met name waar in het proces het incident is opgetreden en waarom.

### Buitenland

Tot slot kunnen nationale patiëntveiligheidsorganisaties niet alleen leren van incidenten die ze zelf verzamelen, maar ook van alertmeldingen en overige output uit het buitenland. CMR neemt dan ook deel aan het International Medication Safety Network (IMSN, [www.intmedsafe.net](http://www.intmedsafe.net)). Tijdens de laatste bijeenkomst in september 2013 is afgesproken om belangrijke meldingen voortaan via dit internationale forum te delen. Daarnaast heeft het EMA een actieplan *Medication Errors* opgesteld dat aandacht besteedt aan het verbeteren van de herkenning en uitwisseling van meldingen. ■

Dit artikel is tot stand gekomen met medewerking van: Ardo Ebbinge, Joris Kampmeijer, Anja van Haren (CBG); Naomi Jessurun (Lareb); Hans ter Steege, Bruno Stricker (IGZ); Annemarie van der Aart, Andras Vermes, Eric van Roon (NVZA); Hayo Graatsma, David Opstelten, Peter de Smet, Arianne van Rhijn (Portaal voor Patiëntveiligheid/CMR)

**DEZE CASUS  
LEERT DAT  
ADEQUAAT  
DELEN VAN  
INFORMATIE  
VAN GROOT  
BELANG IS**