



Grenzach-Wyhlen, 3. Mai 2010

Avastin® (Bevacizumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Fachkreise

Auftreten von Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen im Zusammenhang mit Avastin® (Bevacizumab)

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

die Roche Pharma AG (Roche) möchte Ihnen hiermit in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wichtige neue Sicherheitsinformationen zur Anwendung von AVASTIN (Bevacizumab) zur Verfügung stellen.

Zusammenfassung

Es wurde ein Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen und Infusionsreaktionen bei bis zu 5 % der mit Avastin behandelten Patienten festgestellt.

Eine systematische Prämedikation ist nicht erforderlich.

Die Reaktionen haben einen überwiegend leichten bis mäßig schweren Verlauf. Schwerere Reaktionen wurden bei 0,2 % der Patienten beobachtet.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion von Avastin engmaschig überwacht werden.

Wenn eine Reaktion auftritt, sollte die Infusion abgebrochen und entsprechend therapiert werden.

Die Entscheidung zur erneuten Gabe von Avastin sollte auf der Grundlage der individuellen Therapieziele sowie einer sorgfältigen Bewertung der Schwere der Überempfindlichkeits- bzw. Infusionsreaktion getroffen werden.

Weitere Informationen zur Sicherheit

Bisher wurden mehr als 500.000 Krebs-Patienten mit Avastin behandelt.

In der Roche-Sicherheitsdatenbank ADVENT, die die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien und die Nebenwirkungsberichte aus der Spontanberichterstattung enthält, wurden 273 Fälle erfasst. Bei den meisten dieser Fälle wurde eine Kausalitätsbeurteilung durch die gleichzeitige Chemotherapie erschwert. Es wurden jedoch sieben Fälle von Wiederauftreten der unerwünschten Ereignisse nach Re-Exposition und zwei Fälle mit einem positiven Hauttest identifiziert.

In klinischen Studien wurden anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen häufiger bei Patienten berichtet, die Avastin in Kombination mit Chemotherapie erhalten hatten als bei alleiniger Chemotherapie. Die Inzidenz dieser Reaktionen in klinischen Studien mit Avastin ist häufig (bis zu 5 % bei mit Bevacizumab behandelten Patienten). Es wurden bisher in klinischen Studien keine tödlich verlaufenden Fälle, bei welchen ein klarer kausaler Zusammenhang mit der Gabe von Bevacizumab gegeben war berichtet. Darüber hinaus sind nach Markteinführung Berichte eingegangen, die Störungen des Immunsystems wie Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen beinhalteten (Häufigkeit nicht bekannt).

Ähnliche anaphylaktische, anaphylaktoide und Infusionsreaktionen wurden bei vielen intravenös verabreichten monoklonalen Antikörpern berichtet, wenn auch mit unterschiedlichen Häufigkeiten, mit den folgenden möglichen Begleiterscheinungen: Dyspnoe/Atemnot, Flush/Rötung/Ausschlag, Hypotonie oder Hypertonie, verminderte Sauerstoffsättigung, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost und Übelkeit/Erbrechen¹.

Obwohl für Avastin keine spezifischen Daten verfügbar sind, könnten Patienten, die insbesondere bei der ersten Gabe leichte bis mäßige Überempfindlichkeits- bzw. Infusionsreaktionen zeigen (Grad 1 oder 2 der *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events v 3.0* für Überempfindlichkeits- und akute Infusionsreaktionen²), die erneute Gabe der Substanz bei verringerter Infusionsrate und Komedikation mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nach vollständigem Rückgang der Symptomatik vertragen. Die Re-Exposition ist bei Patienten, die eine schwere Initialreaktion hatten (Grad 3 oder 4), grundsätzlich nicht ratsam.

Aufgrund dieser Informationen gibt es nach Ansicht von Roche ausreichend Hinweise, die die kausale Rolle von Bevacizumab beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen und Infusionsreaktionen bestätigen.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Avastin wird derzeit aktualisiert, um folgenden Wortlaut zu den neuen Sicherheits-Informationen über Überempfindlichkeitsreaktionen und Infusionsreaktionen aufzunehmen (vorgeschlagene Formulierung; endgültige Formulierung wird nach Überprüfung und Genehmigung durch die EMA vereinbart):

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für die Patienten besteht ein Risiko für die Entwicklung von Infusions- oder Überempfindlichkeitsreaktionen. Eine engmaschige Überwachung des Patienten während und nach der Gabe von Bevacizumab wird empfohlen, wie bei allen Infusionen von therapeutischen humanisierten monoklonalen Antikörpern. Wenn eine Reaktion auftritt, sollte die Infusion abgesetzt und eine angemessene medizinische Therapie durchgeführt werden. Eine systematische Prämedikation ist nicht erforderlich.

¹ Kang PS, Saif MW. Infusion-related and Hypersensitivity Reactions of Monoclonal Antibodies Used to Treat Colorectal Cancer – Identification, Prevention and Management.

² Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *The Oncologist* 2007;12:601-609. www.theoncologist.com

4.8 Nebenwirkungen

In einigen klinischen Studien wurden anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen häufiger bei Patienten berichtet, die Avastin in Kombination mit Chemotherapie erhielten als bei alleiniger Chemotherapie. Die Häufigkeit dieser Reaktionen in den klinischen Studien mit Avastin ist mit häufig angegeben (bis zu 5 % bei mit Bevacizumab behandelten Patienten).

Nach der Markteinführung

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit, Infusionsreaktionen (Häufigkeit nicht bekannt), mit den folgenden möglichen Begleiterscheinungen: Dyspnoe/Atemnot, Flush/Rötung/Ausschlag, Hypotonie oder Hypertonie, verminderte Sauerstoffsättigung, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost und Übelkeit/Erbrechen.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bitte denken Sie daran, unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß ärztlicher Berufsordnung zu melden.

Bitte senden Sie Ihre Meldungen zu Nebenwirkungen an:

Roche Pharma AG
Abt. Arzneimittelsicherheit
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Fax: 07624/ 14 3183
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com

Alternativ kann die Information auch telefonisch, per Fax oder per e-Mail an das Paul-Ehrlich-Institut,
Tel.: 06103/77-1011, Fax: 06103/77-1263, e-Mail: arzneimittelsicherheit@pei.de,
an die Europäische Arzneimittelagentur:
Tel.: 0044/20 74 18 84 00, e-Mail: mail@ema.europa.eu, oder
an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft,
Tel.: 030/400456-500, Fax: 030/400456-555, e-Mail: phv@akdae.de,
berichtet werden.

Sollten Sie hierzu Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Avastin benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medical Information der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen mit der Telefonnummer 07624/14 2075 oder besuchen Sie die offizielle Roche Web-Adresse: <http://www.roche.de/pharma/products/avastin>.

Den vollständigen Text der Fachinformation finden Sie auf der Webseite www.fachinfo.de.

Mit freundlichen Grüßen

Roche Pharma AG
ppa.

Dr. Maria-Theresia Rose

ppa.

Dr. Karl Matussek