



Grenzach-Wyhlen, den 30. August 2013

**Zelboraf® (Vemurafenib)**

**Wichtige Arzneimittelwarnung: Risiko für eine Progression maligner Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Verbindung mit Zelboraf® (Vemurafenib)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Roche Pharma AG (Roche) möchte Sie hiermit über Folgendes informieren:

### *Zusammenfassung*

#### *Progression maligner Erkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen*

- Zelboraf kann aufgrund seines Wirkmechanismus eine Progression von Krebserkrankungen verursachen, die mit RAS-Mutationen in Verbindung stehen.
- Zelboraf soll bei Patienten mit vorherigen oder anderen aktuell bestehenden Krebserkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen, mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)*

- Es wurden unter der Anwendung von Zelboraf Fälle von Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet.
- Bei Patienten, die ein DRESS-Syndrom entwickeln, soll die Behandlung mit Zelboraf dauerhaft abgebrochen werden.

## Weitere Informationen zur Sicherheit und Empfehlungen

- **Risiko der Progression maligner Erkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen**

Dieses Risiko basiert auf einem Einzelfallbericht aus der Literatur<sup>1</sup> über einen 76 Jahre alten männlichen Patienten mit Melanom im Stadium IV, bei dem kurz nach Einleitung der Behandlung mit Zelboraf eine beschleunigte Progression der vorbestehenden NRAS-mutierten chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) beobachtet wurde. Es wurde beobachtet, dass es unter Zelboraf neben einer Regression des Melanoms des Patienten gleichzeitig zu einer Proliferation der leukämischen Zellen kam, welche dosisabhängig und reversibel war. Die proliferative Wirkung von Zelboraf auf die NRAS-mutierte Leukämie wurde auch in vitro beobachtet und korrelierte mit einer verstärkten ERK-Signaltransduktion. Diese Befunde deuten darauf hin, dass Zelboraf eine paradoxe Aktivierung der ERK-Signaltransduktion in der RAS-mutierten leukämischen Zellpopulation verursachte, die zu einer leukämischen Zellproliferation führte. Die proliferative Wirkung war nach Absetzen von Zelboraf reversibel. Der Kausalzusammenhang von Zelboraf und der Progression der CMML wurde durch mehrere positive De-Challenges und Re-Challenges, ein positives Dosis-Reaktions-Verhältnis, biologische Plausibilität, supportive experimentelle Beweise und supportive analoge Beweise aus präklinischen Modellen bestätigt. Zelboraf soll bei Patienten mit vorherigen oder anderen gleichzeitigen Krebserkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen, mit Vorsicht angewendet werden.

- **Risiko für Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

Das DRESS-Syndrom ist eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion, die durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, hämatologische Abweichungen (Eosinophilie, atypische Lymphozyten) und der Beteiligung von inneren Organen (Leber, Niere) charakterisiert ist und 2-6 Wochen nach Beginn der Arzneimitteltherapie auftritt. Es gibt eine große Variabilität bezüglich der klinischen Manifestation eines DRESS-Syndroms, sodass die Diagnose einen bestimmten Grad an Mutmaßung und klinisches Beurteilungsvermögen erfordert. Bei einem Patienten, der eine Arzneimittelbehandlung erhält und mit einer Latenz von 2 bis 6 Wochen die folgenden Anzeichen und Symptome aufweist, sollte ein DRESS-Syndrom vermutet werden: Hautausschlag, der morbilliform oder diffus, konfluent und infiltrierend ist; Fieber, Gesichtsoedem und vergrößerte Lymphknoten. Hämatologische Abweichungen schließen Eosinophilie > 700/Mikroliter und/oder eine atypische Lymphozytose ein. Eine Beteiligung der Organe kann abweichende Leberfunktionstests (erhöhte Transaminasen), Nierenfunktionsstörung, interstitielle Pneumonitis und/oder Pleuraerguss und Myokarditis einschließen. Auch wenn die Beteiligung von Organen oft asymptomatisch ist, kann eine schwere Organfunktionsstörung auftreten. Die klinische Behandlung schließt das Absetzen des Arzneimittels und supportive Maßnahmen mit ein.

Die berichteten Fälle von DRESS-Syndrom, die unter der Behandlung mit Zelboraf auftraten, waren charakterisiert durch Ausschlag, Eosinophilie und systemischen Manifestationen (z. B. Fieber, Lymphadenopathie, erhöhte Transaminasen und Niereninsuffizienz). Die übliche Zeit bis zum Auftreten betrug 7 bis 25 Tage. Es wurden keine tödlichen Fälle berichtet. Bei der Mehrheit der Patienten wurde Zelboraf abgesetzt, ein Teil der Patienten wurde mit systemischen Steroiden behandelt und es kam zu einer entsprechenden Verbesserung oder einem Rückgang der Symptome. Die Behandlung mit Zelboraf soll dauerhaft abgebrochen werden, wenn ein Patient ein DRESS-Syndrom entwickelt.

---

<sup>1</sup> Callahan MK, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2316-21.

Roche arbeitet eng mit den Gesundheitsbehörden zusammen, um die Produktinformationstexte zu aktualisieren.

Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Bitte beachten Sie die zusätzlichen wichtigen Sicherheitsinformationen in der Fachinformation.

***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 berichtet werden an:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

Fax: 0228/207 5207 oder elektronisch über das Internet an „[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) > Pharmakovigilanz > Formulare“

Sollten Sie hierzu Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Zelboraf benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medical Information der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen mit der Telefonnummer 07624/14 2015 oder besuchen Sie die offizielle Roche Web-Adresse <http://www.roche.de/pharma/products/>.

Mit freundlichen Grüßen

Roche Pharma AG

  
Dr. R. Heinsohn

  
Dr. Leonhard Stoll