

**Informationsbrief zu sicherheitsrelevanten Änderungen: -
Potenzierung von Strahlenschäden in Zusammenhang mit der Anwendung von Zelboraf® -
(Vemurafenib) ▼**

Grenzach-Wyhlen, 19. Oktober 2015

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Roche Pharma AG möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Bei Patienten, die vor, während oder unmittelbar nach der Behandlung mit Zelboraf eine Strahlentherapie erhielten, wurden Fälle schwerer Strahlenschäden berichtet, von denen einige einen tödlichen Verlauf hatten.
- Die meisten Fälle betrafen die Haut, aber bei einigen Fällen waren viszerale Organe betroffen.
- Zelboraf sollte vor, während und unmittelbar nach einer Strahlentherapie mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Informationen zur Sicherheit

Eine Sicherheitsanalyse von strahlenbedingten unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Vemurafenib zeigte, dass die Potenzierung von Schäden einer Strahlentherapie eine Nebenwirkung von Vemurafenib darstellt. Diese Schlussfolgerung basiert auf 20* Fällen von Strahlenschäden, die als Radiation-Recall (n = 8) und Strahlensensibilisierung (n = 12) klassifiziert wurden. Die Ausprägung und der Schweregrad der Ereignisse wurden in allen 20 Fällen als schwerwiegender eingestuft als bei normaler Gewebetoleranz gegenüber therapeutischer Bestrahlung erwartet wird. In den Phase III und Phase IV Studien mit Vemurafenib traten strahlenbedingte Schäden mit einer Häufigkeit von 5,2 % respektive 6 % auf (KI 1,71 - 11,74; 3,14 - 10,25). In den meisten Fällen erhielten die Patienten Strahlen-Dosen größer oder gleich 2 Gy/Tag.

*Informationen zur Exposition der Patienten, die sowohl Zelboraf als auch Strahlentherapie erhielten, sind nicht bekannt.

- **Radiation-Recall**

Bei den 8 Radiation-Recall-Fällen traten akute Entzündungen auf, die auf vorher bestrahlte Regionen beschränkt waren. Dies wurde ausgelöst durch die Anwendung von Zelboraf ≥ 7 Tage nach Beendigung der Strahlentherapie. Fünf der acht Fälle (62 %) betrafen die Haut. Die übrigen Fälle betrafen die Lunge (n = 2) sowie die Harnblase (n = 1). Bei den kutanen Reaktionen handelte es sich um Erytheme, Hyperkeratosen sowie ekzematöse, vesikuläre und ulzerative Läsionen. Bei Patienten mit kutanen Reaktionen betrug die mittlere Zeitspanne zwischen dem Ende der Strahlentherapie bis zum Beginn der Behandlung mit Zelboraf 31 Tage (Bandbreite 21 – 42); bei den nicht-kutanen Recall-Reaktionen betrug das Intervall 26 und 28 Tage bei der Lunge und 1.460 Tage bei der Harnblase. Die mittlere Zeitspanne ab der initialen Dosis von Zelboraf bis zum Auftreten der Radiation-Recall Hautreaktionen betrug 12 Tage (Bandbreite 7 – 21), bei Pneumonitis 24 Tage und bei Zystitis 1 Tag.

- **Strahlensensibilisierung**

Bei den 12 Fällen von Strahlensensibilisierung wurde eine Potenzierung der Strahlenschäden durch die Schwere der Reaktion auf die lokale Strahlenbehandlung, die größer als erwartet ausfiel, gezeigt. Von diesen 12 Fällen betrafen 9 Fälle die Haut, 3 Fälle die Speiseröhre und jeweils ein Fall die Leber und das Rektum. Die Art der kutanen Reaktionen der Strahlensensibilisierung ist vergleichbar mit den kutanen Reaktionen bei den Radiation-Recall-Fällen. Bis auf einen Fall erhielten die Patienten in allen Fällen entweder gleichzeitig mit der Strahlentherapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Strahlentherapie Zelboraf. Soweit berichtet, betrug die Zeitspanne bis zum Auftreten der Reaktionen nach der Strahlentherapie oder nach der Behandlung mit Zelboraf zwischen 3 und 27 Tage (mittel = 10 Tage, median = 8,5 Tage).

Es gab drei Fälle mit tödlichem Ausgang: Bei einem Fall handelt es sich um einen Patienten, der 10 Wochen nach Erhalt von 20 Gy fraktionierter Bestrahlung der Brustwirbelsäule, bei gleichzeitiger Behandlung mit Zelboraf, eine Strahlennekrose der Leber entwickelte. Bei den beiden anderen Fällen handelt es sich um Patienten, die eine Strahlenösophagitis entwickelten. Bei einem dieser Patienten wurde eine Verschlechterung einer Grad 1-Ösophagitis auf Grad 4 berichtet, 10 Tage nachdem der Patient die Behandlung mit Zelboraf begonnen hatte. Die Informationen zu dem anderen Fall der tödlich verlaufenen Ösophagitis sind begrenzt.

Die Fach- und Gebrauchsinformation werden aktualisiert und Informationen zu dem Risiko der Potenzierung von Strahlenschäden aufgenommen.

Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.



Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Zelboraf umgehend 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

elektronisch über das Internet an

www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/

oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

oder per Fax: 0228/207 5207

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit.

Kontaktstelle des Unternehmens

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen in Bezug auf die Anwendung von Zelboraf benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medizinische Information der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen mit der Telefonnummer 07624/14 2015 (Mo.-Fr. 9 - 18 Uhr) oder besuchen Sie die offizielle Roche Web-Adresse <http://www.roche.de/pharma/products/>.

Mit freundlichen Grüßen

Roche Pharma AG
i.V.
gez. Dr. Leonhard Stoll
Leiter Medical Information

i.V.
gez. Dr. Rainer Heinsohn
Leiter Arzneimittelsicherheit, Stufenplanbeauftragter