

Adresse

Reinach, im August 2016

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu Erivedge®(Vismodegib), Kapseln 150 mg:

Risiko eines vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses bei Anwendung von Erivedge® bei nicht abgeschlossener Skelettreife

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

Roche Pharma (Schweiz) AG möchte Sie in Absprache mit Swissmedic über Sicherheitsinformationen betreffend des Risikos eines möglichen vorzeitigen irreversiblen Epiphysenfugenschlusses bei der Anwendung von Erivedge® (Vismodegib) vor Vollendung der Skelettreife informieren.

Erivedge ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt. Erivedge ist nicht für die Anwendung in der Pädiatrie zugelassen.

Zusammenfassung

- Bei Ratten wurden nach Gabe von Vismodegib irreversible postnatale Entwicklungsdefekte des Zahnwachstums und die vorzeitige Schliessung der Epiphysenfuge, beobachtet.¹

- Meldungen über pädiatrische Patienten (zwei im Rahmen einer klinischen Prüfung und einer im Rahmen einer off-label-Anwendung), bei denen es unter Anwendung von Erivedge zu einer vorzeitigen Schliessung der Epiphysenfugen (Wachstumsfugen) gekommen ist, bestätigen die klinische Relevanz des Risikos.
- Die Anwendung von Erivedge kann zu einem Epiphysenfugenschluss vor Vollendung der Skelettreife führen.

Nachstehend sind in diesem Schreiben weitere Informationen zu diesem Risiko angegeben.

Weitere Informationen zum Sicherheitsrisiko

Vor Kurzem sind drei Fälle eines vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses bei pädiatrischen Patienten unter Behandlung mit Erivedge gemeldet worden, davon zwei im Rahmen einer Investigator Initiated Studie (ISS), unterstützt von Roche, um die Anwendung von Vismodegib bei pädiatrischen Patienten mit einem Medulloblastom zu untersuchen² und einer im Rahmen einer off-label-Anwendung³. In allen Fällen handelte es sich um Medulloblastompatienten, die zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Erivedge ungefähr 2, 5 und 7 Jahre alt waren. Alle Patienten hatten vor der Gabe von Erivedge Bestrahlungs- und Chemotherapien abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Feststellung des Epiphysenfugenschlusses war der 2 Jahre alte Patient, bei dem ein Rezidiv der Krankheit vorlag, 4 Monate lang mit Erivedge behandelt worden. Bei den beiden älteren Patienten, die Erivedge als Erhaltungstherapie in einer klinischen Prüfung erhielten, betrug die Behandlungsdauer zu diesem Zeitpunkt 12 Monate. Bei 2 der 3 Fälle schien sich die Schliessung der Epiphysenfuge auch nach Beendigung der Behandlung fortzusetzen.

Aufgrund dieser Berichte wurde die Rekrutierung zusätzlicher Patienten mit nicht ausgereiftem Skelett in die Investigator Initiated Studie (ISS) in Absprache mit der FDA eingestellt.

Diese Feststellungen bestätigen das Risiko, das ausgehend von der Beobachtung einer irreversiblen Schliessung der femoralen Wachstumsplatte bei Ratten in einer 26-wöchigen Studie zu chronischer Toxizität und Toxikokinetik mit Dosen von ≥ 50 mg/kg/Tag (entspricht dem 0,4-Fachen des Steady-State-AUC_{0-24h} bei Patienten), identifiziert worden ist.¹

¹ Roche GLP Studie 07-1224: Eine 26-wöchige Studie zur Toxizität nach oraler Gavage von GDC-0449 bei Ratten mit 8-wöchiger Erholungsphase (A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study with GDC-0449 in Rats with an 8-Week Recovery Period)

²Zwei der drei Patienten waren in der Studie ML28353 (A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01878617) bereits 12 Monate lang mit Vismodegib behandelt worden.

³Lucas, JT, Wright KD. Vismodegib and Physeal Closure in a Pediatric Patient. *Pediatr Blood Cancer*.2016; Es sind keine Informationen zur Exposition von pädiatrischen Patienten mit Medulloblastom, die Erivedge im Rahmen einer off-label-Anwendung erhalten haben, bekannt.

Empfehlungen für Fachpersonen

Die vorliegenden neuen Erkenntnisse bestätigen das Risiko eines möglichen vorzeitigen irreversiblen Epiphysenfugenschluss bei der Anwendung von Erivedge vor Vollendung der Skelettreife. Aufgrund dieser Befunde darf Erivedge bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) nicht verwendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Erivedge ist nicht für die Anwendung in der Pädiatrie zugelassen.

Vollständige Informationen zur Verschreibung und zu unerwünschten Wirkungen von Erivedge[®] finden Sie in der aktuellen Arzneimittelinformation.

Die aktuelle Fachinformation wird auf der Website von Swissmedic aufgeschaltet unter www.swissmedicinfo.ch.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für *Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen* (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIViS) können UAW direkt erfasst werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen zur Anwendung von Erivedge benötigen, wenden Sie sich bitte an Dr. med. Gernot Bäcker, Group Manager Drug Safety & Medical Information (Tel.: 061 715 42 27).

Mit freundlichen Grüßen,

Roche Pharma (Schweiz) AG

Prof. Anja-Alexandra Dünne
Medical Director

Dr. Gernot Bäcker
Group Manager Drug Safety & Medical
Information