

WICHTIGE MITTEILUNG

Adresse

Reinach, im Dezember 2015

Zelboraf®(Vemurafenib), Filmtabletten 240 mg

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

Potenzierung der Strahlentoxizität in Zusammenhang mit Zelboraf®

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

Roche Pharma (Schweiz) AG möchte Sie in Absprache mit Swissmedic über neue Erkenntnisse zur Potenzierung der Radiotoxizität in Zusammenhang mit Zelboraf informieren. Empfehlungen in Zusammenhang mit dieser neuen Erkenntnis wurden in die Arzneimittelfachinformation von Zelboraf aufgenommen.

Zusammenfassung

- Bei einigen Patienten, welche vor, während oder nach einer Behandlung mit Zelboraf eine Bestrahlungstherapie erhalten haben, wurden schwere Strahlenschäden, mitunter auch mit tödlichem Verlauf (n=3), beschrieben.
- Die meisten Fälle waren kutaner Art. In einigen Fällen waren jedoch auch innere Organe betroffen.
- Bei gleichzeitiger oder aufeinanderfolgender Anwendung von Zelboraf und einer Strahlentherapie sollte Zelboraf mit Vorsicht verabreicht werden.

Weitere Informationen zum Sicherheitsrisiko

Eine Sicherheitsanalyse der in Zusammenhang mit der Anwendung von Zelboraf® gemeldeten strahlenbedingten unerwünschten Ereignisse gelangte zum Schluss, dass die Potenzierung der Toxizität einer Bestrahlungstherapie eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auf Zelboraf darstellt. Diese Schlussfolgerung ist gestützt auf 20* Fälle von Strahlenschäden, die entweder als *Radiation-Recall* (n=8 Fälle) oder Strahlensensibilisierung (n=12 Fälle) klassifiziert wurden. Art und Schwere der Ereignisse wurden in allen 20 Fällen höher eingestuft, als bei einer normalen Gewebetoleranz gegenüber einer therapeutischen Bestrahlung zu erwarten gewesen wäre. In den klinischen Phase-III- und Phase-IV-Studien mit Zelboraf betrug die Inzidenz der Strahlenschäden jeweils 5,2 % bzw. 6 % (KI 1,71-11,74, 3,14-10,25). In den meisten Fällen hatten die Patienten eine Bestrahlungstherapie mit 2 Gy/Tag oder mehr erhalten.

* Es liegen keine Angaben zur Exposition von Patienten vor, welche sowohl Zelboraf als auch eine Bestrahlungstherapie erhalten haben.

• ***Radiation-Recall-Reaktionen***

Bei den 8 Fällen von *Radiation-Recall*-Reaktionen handelte es sich um akute Entzündungen, welche auf die bestrahlten Areale begrenzt waren und durch die Verabreichung von Zelboraf ≥ 7 Tage nach Abschluss der Bestrahlungstherapie ausgelöst wurden. Bei 5 der 8 Fälle (62 %) war die Haut betroffen, bei zwei Patienten die Lunge und bei einem Patient die Harnblase. Als Hautreaktionen wurden Erythem, Hyperkeratose, ekzematöse, vesikuläre und ulzerative Läsionen beschrieben. Bei den Patienten mit Hautreaktionen betrug die mittlere Dauer des Zeitraums zwischen dem Ende der Bestrahlungstherapie und dem Beginn der Zelboraf-Behandlung 31 Tage (Spanne: 21-42 Tage), bei den Patienten mit nicht-kutanen *Recall*-Reaktionen in der Lunge 26 bzw. 28 Tage und bei dem Patienten mit *Recall*-Reaktionen in der Harnblase 1460 Tage. Die mittlere Dauer des Zeitraums bis zum Einsetzen einer kutanen *Recall*-Reaktion nach der Zelboraf-Anfangsdosis betrug 12 Tage (Spanne: 7-21 Tage), bis zum Einsetzen der Pneumonitis 24 Tage und bis zum Einsetzen der Zystitis 1 Tag.

• **Strahlensensibilisierung**

Bei den 12 Patienten mit Strahlensensibilisierung zeigte sich eine Potenzierung der Bestrahlungsreaktion. Dabei traten gravierendere lokale Strahlenschäden auf als erwartet. Bei 9 der 12 Fälle war die Haut betroffen, bei 3 Fällen die Speiseröhre und bei jeweils einem Fall die Leber bzw. das Rektum. Die Art der Strahlensensibilisierung der Haut war ähnlich wie bei den *Radiation-Recall*-Hautreaktionen beobachtet worden war. Mit einer Ausnahme begannen alle Patienten mit der Zelboraf Behandlung oder innerhalb von 3 Tagen nach der Bestrahlungstherapie. Sofern angegeben, lag die Dauer des Zeitraums bis zum Einsetzen der Reaktion nach Beginn der Bestrahlungstherapie oder der Zelboraf-Behandlung im Bereich von 3 bis 27 Tagen (Mittelwert = 10 Tage, Median = 8,5 Tage).

In drei Fällen war der Ausgang tödlich: ein Patient entwickelte 10 Wochen nach fraktionierter Bestrahlung der Brustwirbelsäule mit 20 Gy während der Anwendung von Zelboraf eine Strahlennekrose der Leber. Bei den beiden anderen Fällen handelte es sich um Patienten, die eine Strahlenösophagitis entwickelten. Bei einem dieser Patienten kam es 10 Tage nach Beginn der Zelboraf-Behandlung zu einer Verschlechterung einer Ösophagitis vom Grad 1 auf Grad 4. Die Angaben zu dem anderen Fall einer Ösophagitis mit tödlichem Verlauf sind begrenzt.

Zelboraf ist allein oder in Kombination mit Cotellic® (Cobimetinib) zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom indiziert.

Roche hat in Abstimmung mit Swissmedic die Rubriken „Dosierung/Anwendung“, „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“, „Interaktionen“ und „Unerwünschte Wirkungen“ der Fach- und Patienteninformation von Zelboraf aktualisiert. **Die jeweils aktuellste Arzneimittelinformation wird auf der Website von Swissmedic unter www.swissmedicinfo.ch aufgeschaltet.**

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 oder durch Hochladen einer xml-Datei erfasst werden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular ans Pharmacovigilance-Zentrum zu schicken. Dieses Formular ist auf der Website von Swissmedic zu finden oder kann direkt bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 058 462 02 23). (Alle erforderliche Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance >).

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen zur Anwendung von Zelboraf benötigen, wenden Sie sich bitte an Dr. Annina Hafner, Medical Manager Dermatooncology (Tel.: 061 715 42 89) oder Frau Dr. Irina Häuselmann, Medical Science Liaison Dermatooncology (079 911 34 50).

Freundliche Grüsse

Roche Pharma (Schweiz) AG

Prof. Anja-Alexandra Dünne
Medical Director

Dr. Annina Hafner
Medical Manager Dermatooncology