



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d.  
Universitätskliniken

Datum: 21.10.2015  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über die Potenzierung von Strahlenschäden in Zusammenhang mit der Anwendung von Zelboraf® (Vemurafenib)

**Zelboraf 240 mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/12/751/001

Wirksamer Bestandteil: Vemurafenib

**Zulassungsinhaber:** Roche

Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

**Zusammenfassung**

- Bei Patienten, die vor, während oder nach der Behandlung mit Zelboraf eine Strahlentherapie erhielten, wurden schwere Fälle strahlenbedingter Verletzungen berichtet, von denen einige einen tödlichen Verlauf hatten.
- Die meisten Fälle betrafen die Haut, aber bei einigen Fällen waren viszerale Organe betroffen.
- Zelboraf sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es vor, während oder gleichzeitig mit einer Strahlentherapie verabreicht wird.



## Weiterführende Information zu den Sicherheitsbedenken

Eine Sicherheitsanalyse von strahlenbedingten Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Vemurafenib berichtet wurden, kam zu dem Schluss, dass die Potenzierung von Strahlentherapieschäden eine Nebenwirkung von Vemurafenib darstellt. Diese Schlussfolgerung basiert auf 20\* Fällen von Strahlenschäden, die als Radiation-Recall (n = 8 Fälle) und Strahlensensibilisierung (n = 12 Fälle) klassifiziert wurden. Das Ausmaß und der Schweregrad der Nebenwirkungen wurden in allen 20 Fällen als schwerwiegender eingestuft als bei normaler Gewebetoleranz gegenüber therapeutischer Bestrahlung erwartet wird. Die Häufigkeit des Auftretens von strahlenbedingten Schäden, die in den klinischen Studien der Phase III und Phase IV mit Vemurafenib festgestellt wurde, betrug 5,2 % bzw. 6 % (KI 1,71 - 11,74; 3,14 - 10,25). In den meisten Fällen erhielten die Patienten Strahlentherapie-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, ausgelöst durch die Anwendung von Zelboraf  $\geq 7$  Tage nach Beendigung der Strahlentherapie. Fünf der acht Fälle (62 %) betrafen die Haut und die übrigen Fälle betrafen die Lunge (n = 2) und die Harnblase (n = 1). Bei den kutanen Reaktionen handelte es sich um Erytheme, Hyperkeratosen und ekzematöse, vesikuläre und ulzerative Läsionen. Die mittlere Zeitspanne zwischen dem Ende der Strahlentherapie bis zu Beginn der Behandlung mit Zelboraf betrug bei Patienten mit kutanen Reaktionen 31 Tage (Bandbreite 21 - 42) und bei den nicht-kutanen Recall-Reaktionen 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 Tage), bei Pneumonitis 24 Tage und bei Cystitis 1 Tag.

### Strahlensensibilisierung

Bei den 12 Fällen von Strahlensensibilisierung wurde eine Potenzierung der Strahlenschäden dadurch gezeigt, dass der Schweregrad der Reaktion auf die lokale Strahlenbehandlung größer ausfiel als erwartet. Von diesen 12 Fällen betrafen 9 Fälle die Haut, 3 Fälle die Speiseröhre und jeweils ein Fall die Leber und das Rektum. Die kutanen Reaktionen der Strahlensensibilisierung sind 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 Zelboraf oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Strahlentherapie. Soweit berichtet, betrug die Zeitspanne bis zum Auftreten der Nebenwirkungen nach Beginn der Strahlentherapie oder nach der Zelboraf Behandlung 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 Patienten wurde eine Verschlechterung der Ösophagitis von Grad 1 auf Grad 4 berichtet, 10 Tage nachdem der Patient die Behandlung mit Zelboraf begonnen hatte. Zu dem anderen Fall der tödlich verlaufenen Ösophagitis liegen nur begrenzte Informationen vor.

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

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Zelboraf dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 21.10.2015



Dieses Dokument wurde amtssigniert.  
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter  
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

uruu52WieTSAnAcBfhakko0dlsWownPcW  
g/0voph2cmAg0GBBoBPzdougukW  
sinhh1SwnGfrldbhrT/ncID5ks  
b0av2wctTiluwBcA