



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d.  
Universitätskliniken

Datum: 05.09.2013  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246 Durchwahl Fax 36207  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at  
Unser Zeichen: 16b-130805-27202-A-PHV

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

**Informationen über das Risiko einer Progression maligner Erkrankungen und für das Auftreten eines Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Verbindung mit Zelboraf® (Vemurafenib)**

**Zelboraf 240 mg Filmtabletten**

**Zulassungsnummer:** EU/1/12/751/001

**Wirksame Bestandteile:** Vemurafenib

**Zulassungsinhaber:** Roche

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

**Zusammenfassung**

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

- Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Zelboraf eine Progression von Krebserkrankungen verursachen, die mit einer RAS-Mutation 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 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 myelomonozytischen 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 verstärkter 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)

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



## Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Die berichteten Fälle von DRESS-Syndrom, die unter 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 und 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.

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

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 5.9.2013



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