



8. April 2013

Wichtige Arzneimittelinformation

Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INCIVO® Therapie (Telaprevir)

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) möchte Janssen auf Folgendes hinweisen:

- In Zusammenhang mit der Telaprevir-Therapie wurde über zwei Fälle einer Toxischen Epidermalen Nekrolyse (TEN) berichtet, einer von diesen mit letalem Ausgang.
- Somit möchten wir die Wichtigkeit der Einhaltung unserer Anleitungen zum Monitorieren von Hautausschlägen betonen, einschließlich sofortiger Beendigung der Telaprevir-Therapie bei Entwicklung eines schweren Hautausschlags sowie zu ergreifenden Maßnahmen wie in der Fachinformation und Materialien zu sicherheitsrelevanten Hinweisen beschrieben.
- Neue Daten deuten darauf hin, dass die Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Entwicklung von Hautausschlägen beitragen kann. Infolgedessen sollte in Erwägung gezogen werden, die Therapie mit diesen Arzneimitteln ebenfalls zu beenden.
- Patienten sollen darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen, sobald ein Hautausschlag auftritt oder sich ein bestehender Hautausschlag verschlechtert.

Weitere Informationen und Empfehlungen:

INCIVO® ist ein Hepatitis-C-Virus (HCV) NS3-4A-Proteaseinhibitor, der in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung zugelassen ist.

Nach Markteinführung traten kürzlich in Japan zwei Fälle schwerer Hautreaktionen auf, welche als Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) klassifiziert wurden, einer davon mit letalem Ausgang. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von INCIVO® wurden schwere Hautausschläge, einschließlich arzneimittelbedingtem Hautausschlag (**Drug Rash**) mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) bei 0,4% der Patienten beobachtet. Weniger als 0,1% der Patienten entwickelten ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS). Über das Auftreten von TEN wurde bisher nicht berichtet.

Angesichts der klinischen Relevanz dieser Nebenwirkung wird die Fachinformation entsprechend in den Abschnitten Warnhinweise und Nebenwirkungen überarbeitet:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerer Hautausschlag (Rash)

Unter der Kombinationsbehandlung mit INCIVO wurde über schwere, potentiell lebensbedrohliche Hautreaktionen bis hin zu letalem Ausgang berichtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Toxischer Epidermaler Nekrolyse (TEN) bis hin zu Fällen mit letalem Ausgang beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), wobei diese letalen Fälle bei Patienten mit progredientem Hautausschlag und systemischen Symptomen auftraten, bei denen die Kombinationsbehandlung mit INCIVO trotz Auftretens der schwerwiegenden Hautreaktion fortgesetzt wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Die Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) und das Erythema multiforme wurden als seltene ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Nebenwirkung unter der Kombinationstherapie mit INCIVO®, Peginterferon alfa und Ribavirin aufgenommen.

Monitorierung und Vorgehensweise:

Spezielle Anleitungen zum Monitoring und der Vorgehensweise bei Auftreten von Hautreaktionen einschließlich schwerer Hautausschläge sind in der Fachinformation sowie im Schulungsmaterial zu sicherheitsrelevanten Informationen zu INCIVO® enthalten. Diese sollen während einer Kombinationsbehandlung mit Incivo® berücksichtigt werden. Schwerpunkte der **Anleitungen bezüglich schwerer Hautausschläge**, welche ein unverzügliches und dauerhaftes Absetzen der Therapie mit INCIVO® erfordern, sind nachfolgend zusammengefasst. Die jetzt ergänzten Handlungsempfehlungen schließen das unverzügliche Absetzen von Peginterferon alfa und Ribavirin ein, sobald sich Hautausschläge mit systemischen Symptomen entwickeln. Dies basiert auf neuen Vergleichsdaten zu Telaprevir-assoziierten Hautausschlägen mit und ohne Begleitmedikation mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Ausbreitung und Merkmale der Hautreaktionen	Empfehlungen zur Überwachung von Hautreaktionen und zum Absetzen von INCIVO, Ribavirin und Peginterferon alfa bei schweren Hautausschlägen
Schwerer Hautausschlag: Ausbreitung des Hautausschlages $> 50\%$ der Körperoberfläche oder in Verbindung mit Bläschen (Vesiculae), Blasen (Bullae), Ulzerationen anderen Ursprungs als SJS	Unverzügliches dauerhaftes Absetzen von INCIVO. Die Konsultation eines Dermatologen wird empfohlen. Überwachung bezüglich der Progredienz oder systemischer Symptome, bis sich der Hautausschlag zurückgebildet hat. Die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen von INCIVO keine Besserung zu beobachten ist, sollte in Erwägung gezogen werden nacheinander oder gleichzeitig die Behandlung mit Ribavirin und/oder Peginterferon alfa zu unterbrechen oder abzusetzen. Aus medizinischen Gründen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin schon früher zu unterbrechen oder abzusetzen.
Schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag mit systemischen Symptomen, progredienter schwerer Hautausschlag, Verdacht auf oder Diagnose eines generalisierten bullösen Exanthems, DRESS, SJS/TEN, akuter generalisierter exanthematöser Pustulose, Erythema multiforme	Unverzügliches dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit INCIVO, Peginterferon alfa und Ribavirin. Ein Dermatologe ist zu konsultieren.



Alle Patienten sollten darüber informiert werden, sich unverzüglich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen, wenn

- ein Ausschlag auftritt
- dieser progredient ist
- sich zusätzlich weitere Symptome entwickeln, wie:
Fieber, Müdigkeit, Gesichts- oder Lymphknotenschwellung
- ein ausgedehnter Hautausschlag mit Ablösung von Hautschichten auftritt, der eventuell von Fieber, grippeähnlichen Symptomen und schmerzhafter Blasenbildung der Haut und der Mundschleimhaut, der Augen und/oder der Genitalien begleitet ist.

Berichte über Nebenwirkungen:

Bitte melden Sie jeden Fall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (auch Verdachtsfälle) an: Janssen-Cilag GmbH, Abt. Arzneimittelsicherheit, Johnson&Johnson Platz 1, 41470 Neuss. [Tel: 02137-955291 / Fax: 02137-955729 / eMail: PVGer@its.jnj.com] oder alternativ an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax: 0228 / 99 307-5207, oder elektronisch über das Internet: www.bfarm.de – Pharmakovigilanz – Formulare.

Bei weiteren Fragen steht Ihnen unser Info-Service unter der Telefonnummer 02137- 955-955 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
JANSSEN-CILAG GmbH

Handwritten signature of T. Stark in blue ink.

Dr.med. Thomas Stark
Director Medical & Scientific Affairs

Handwritten signature of S. Rielke in blue ink.

Dr. med. Swantje Rielke
Stufenplanbeauftragte