



AMGEN

München, 10. Juli 2012

Vectibix® (Panitumumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Zusammenhangs von Panitumumab (Vectibix®) mit lebensbedrohlichen und infektiösen Komplikationen mit tödlichem Ausgang bei schweren Hautreaktionen einschließlich nekrotisierender Faszitis

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung:

- **Schwere Hautreaktionen (Grad 3) wurden sehr häufig bei Patienten berichtet, die mit Vectibix® behandelt wurden.**
- **Es wurden fünf Fälle von nekrotisierender Faszitis bei Patienten berichtet, die mit Vectibix® behandelt wurden. Drei davon verliefen tödlich.**
- **Patienten mit schweren Hautreaktionen oder deren Hautreaktionen sich während der Vectibix®-Behandlung verschlechtern, sollten bezüglich der Entwicklung von entzündlichen oder infektiösen Spätkomplikationen (einschließlich bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes, Sepsis und nekrotisierender Faszitis) überwacht werden. Eine entsprechende Behandlung sollte unverzüglich eingeleitet werden.**
- **Im Falle von Hauttoxizitäten mit schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen ist die Vectibix®-Behandlung zu unterbrechen oder abubrechen.**

Die Informationen in diesem Brief wurden durch die Europäische Arzneimittel-Agentur genehmigt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut abgestimmt.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken:

Vectibix® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit Wildtyp-KRAS

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX.
- in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).
- als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.

Es ist bekannt, dass schwere Hautreaktionen (Grad 3) sehr häufig bei der Anwendung von Vectibix® als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie auftreten.

Diese Reaktionen schließen seltene Fälle von Hautnekrosen ein (diese sind in der Fachinformation aufgeführt). In einigen Fällen folgten lebensbedrohliche infektiöse Komplikationen wie bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Sepsis und nekrotisierende Fasziiitis einer schweren Hautreaktion, hervorgerufen durch Vectibix®.

Eine Überprüfung von Berichten aus klinischen Studien und nach der Zulassung identifizierte fünf Fälle von nekrotisierender Fasziiitis, die mit der Vectibix®-Behandlung in Zusammenhang standen. Drei der fünf Fälle von nekrotisierender Fasziiitis waren tödlich und zwei lebensbedrohlich.

Alle Fälle von nekrotisierender Fasziiitis traten bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung auf und umfassten die Kombination mit Chemotherapieregimen, die im Zusammenhang mit einer Myelosuppression und/oder gestörter Wundheilung stehen. Vier der fünf Patienten waren mit Vectibix® in Kombination mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie behandelt worden (zwei Patienten hatten zusätzlich zu dieser Kombination Bevacizumab erhalten). Ein Patient hatte Vectibix® in Kombination mit Irinotecan-haltiger Chemotherapie erhalten.

Die Fachinformation für Vectibix® wurde bezüglich des Risikos für nekrotisierende Fasziiitis aktualisiert (siehe Anhang).

Weitere Hinweise für Angehörige der medizinischen Heilberufe

Im Falle von Hauttoxizitäten mit schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen ist die Vectibix®-Behandlung zu unterbrechen oder abubrechen.

Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:

Amgen GmbH
Abteilung für Arzneimittelsicherheit
Hanauer Straße 1
80922 München

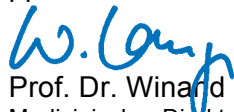
Fax: 0800 26436 51
Tel.: 0800 26436 58
E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com

Alternativ können Verdachtsfälle auch telefonisch, per Fax oder E-Mail an das Paul-Ehrlich-Institut (Tel.: 06103/77 1011, Fax: 06103/77 1263, E-Mail: Pharmakovigilanz1@pei.de) oder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Tel.: 030/400 456 500, Fax: 030/400 456 555, E-Mail: phv@akdae.de) berichtet werden.

Sollten Sie Fragen haben oder **weitere Informationen bezüglich der Unbedenklichkeit des Produkts** benötigen, wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information der Amgen GmbH oder telefonisch an **Tel. 0800-26436-44**.

Mit freundlichen Grüßen
Amgen GmbH

ppa.



Prof. Dr. Winand Lange
Medizinischer Direktor

i.V.



Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anhang

Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen fügen wir im Folgenden die geänderten Passagen der Fachinformation und der Gebrauchsinformation von Vectibix® (Panitumumab) im Auszug bei. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Vectibix® (Panitumumab) bezüglich „Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Zusammenhangs von Panitumumab (Vectibix®) mit lebensbedrohlichen und infektiösen Komplikationen mit tödlichem Ausgang bei schweren Hautreaktionen einschließlich nekrotisierender Fasziiitis“

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Hautreaktionen

Hautreaktionen, eine pharmakologische Wirkung, die bei epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Inhibitoren beobachtet wurde, treten bei nahezu allen mit Vectibix behandelten Patienten (ungefähr 90%) auf. Schwere (Grad 3, NCI-CTC) Hautreaktionen wurden bei 34% und lebensbedrohliche (Grad 4, NCI-CTC) Hautreaktionen bei < 1% der Patienten berichtet, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1536) erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Sollte ein Patient Hautreaktionen dritten Grades (CTCAE Version 4.0) oder höher entwickeln oder werden die Hautreaktionen als nicht tolerierbar eingeschätzt, wird die folgende Dosisanpassung empfohlen:

Auftreten von Hautsymptom(en): ≥ Grad 3¹	Anwendung von Vectibix	Ergebnis	Dosisanpassung
Erstmaliges Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 100% der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim zweiten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 80% der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim dritten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 60% der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim vierten Auftreten	Absetzen	-	-

¹ Größer als oder gleich Grad 3 wird als schwer oder lebensbedrohlich definiert

In klinischen Studien beobachtete man in Folge der Entwicklung schwerer Hautreaktionen (einschließlich Stomatitis) infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis und nekrotisierender Fasziiitis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, sowie lokale Abszesse, die Inzision und Drainage erforderten. Patienten, die schwere Hautreaktionen entwickeln oder deren Hautreaktion sich während der Behandlung mit Vectibix verschlechtert, müssen hinsichtlich entzündlicher oder infektiöser Folgeerscheinungen (einschließlich bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und nekrotisierender Fasziiitis) überwacht werden; eine adäquate Behandlung ist ggf. unverzüglich einzuleiten. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Fasziiitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden. Im Falle von Hauttoxizitäten mit schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen ist die Vectibix-Behandlung zu unterbrechen oder abbrechen.

Die Behandlung von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgen und kann eine Feuchtigkeitscreme, ein Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB) und eine topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1% Hydrokortison), die auf betroffene Stellen aufgetragen werden, und/oder orale Antibiotika einschließen. Es wird ferner empfohlen, dass Patienten, die Hautausschläge/Hauttoxizitäten entwickeln, ein Sonnenschutzmittel verwenden und eine Kopfbedeckung tragen. Außerdem sollten sich diese Patienten nur sehr eingeschränkt dem Sonnenlicht aussetzen, da Sonnenlicht jegliche möglicherweise auftretende Hautreaktion verstärken kann.

Eine vorsorgliche Hautbehandlung einschließlich Feuchtigkeitscreme, Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB), topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1% Hydrokortison) und ein orales Antibioti-

kum (z. B. Doxycyclin), kann bei der Behandlung von Hautreaktionen nützlich sein. Patienten sollten angeleitet werden, während der Behandlung jeden Morgen Feuchtigkeitscreme und Sonnenschutzmittel auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen und während der Behandlung jeden Abend das topische Steroid auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen.
[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

[..]

Sehr häufig berichtete unerwünschte Wirkungen, die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [Diarrhö (50%), Übelkeit (41%), Erbrechen (27%), Konstipation (23%) und abdominale Schmerzen (23%)], allgemeine Erkrankungen [Fatigue (37%), Pyrexie (20%)], Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [Anorexie (27%)], Infektionen und parasitäre Erkrankungen [Paronychie (20%)] und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes [Hautausschlag (45%), akneiforme Dermatitis (39%), Pruritus (35%), Erythem (30%) und trockene Haut (22%)].

[..]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag trat am häufigsten im Gesicht, im Bereich der oberen Brustpartie und dem Rücken auf, konnte sich aber bis auf die Extremitäten erstrecken. Im Anschluss an schwere dermatologische und subkutane Reaktionen wurde über infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und lokaler Abszesse, welche Inzisionen und Drainage erforderten, berichtet. Die mediane Dauer bis zum ersten Symptom der Hautreaktionen betrug 10 Tage, die mediane Dauer bis zur Rückbildung nach der letzten Dosis von Vectibix betrug 28 Tage.

Eine Paronychie ging mit einer Schwellung des seitlichen Nagelumlaufs von Zehen und Fingern einher.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten beobachtet wurden, hängen bekanntermaßen mit den pharmakologischen Wirkungen der Therapie zusammen.

Über alle klinischen Studien hinweg betrachtet, traten Hautreaktionen bei 93% der Patienten auf, die Vectibix als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2588) erhalten haben. Diese Ereignisse bestanden vorwiegend aus Hautausschlag und akneiformer Dermatitis und waren meist mild bis mäßig im Schweregrad. Schwere (NCI-CTC Grad 3) Hautreaktionen wurden bei 34% und lebensbedrohliche (NCI-CTC Grad 4) Hautreaktionen bei $< 1\%$ der Patienten, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1536) erhielten, berichtet. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Fasziiitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die klinische Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Nach Markteinführung wurde über Fälle von Hautnekrosen berichtet.

Auszug aus Kapitel 2 der Gebrauchsinformation:

[..]

Während der Behandlung mit Vectibix

Sie werden eventuell unter Hauttoxizitäten (Hautreaktionen) leiden. Wenn diese sich verschlechtern oder nicht mehr tolerierbar sind, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie eine schwere Hautreaktion entwickeln, kann Ihr Arzt eine Dosisanpassung von Vectibix in Erwägung ziehen. Wenn Sie infolge von Hautreaktionen eine schwere Infektion oder Fieber entwickeln, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Vectibix beenden.

Es wird empfohlen, dass Sie sich nur eingeschränkt dem Sonnenlicht aussetzen, während Sie Vectibix anwenden und Hautreaktionen haben, da Sonnenlicht zur Verschlechterung der Hautreaktionen führen kann. Tragen Sie einen Sonnenschutz und eine Kopfbedeckung, wenn Sie sich dem Sonnenlicht aussetzen. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, eine Feuchtigkeitscreme, ein Sonnenschutzmittel (Lichtschutzfaktor > 15), ein topisches Steroid und/oder orale Antibiotika zu verwenden. Diese können bei der Behandlung von Hauttoxizitäten helfen, die mit der Anwendung von Vectibix in Zusammenhang stehen können.

[..]