



München, 19. April 2010

Vectibix[®] (Panitumumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Angioödem

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut), möchte Amgen Sie über neue Berichte über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie mit teilweise tödlichem Ausgang bei Patienten, die Panitumumab (Vectibix[®]) seit der Zulassung erhielten, informieren.

Zusammenfassung

Die Vectibix[®] Produktinformation (einschließlich der Fachinformation und der Gebrauchsinformation) wurde als eine Maßnahme zur Risikominimierung überarbeitet, um Folgendes hervorzuheben:

- Vectibix[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Vectibix[®].
- Schwerwiegende Infusionsreaktionen sind nicht vorhersehbar und können plötzlich auftreten. Vectibix[®] muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Reaktion auftritt.
- Bei Patienten mit einer milden oder mäßigen Infusionsreaktion ist die Infusionsrate für die Dauer dieser Infusion zu reduzieren. Es wird empfohlen, diese niedrigere Infusionsrate für alle nachfolgenden Infusionen beizubehalten.
- Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen, die mehr als 24 h nach der Infusion auftraten, berichtet. Patienten sollten vor der Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion gewarnt werden und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Die Information in diesem Brief und die Aktualisierungen in der Vectibix[®] Produktinformation sind durch die europäischen Regulierungsbehörden genehmigt worden.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken

In allen klinischen Studien wurde bei 3% der mit Vectibix[®] behandelten Patienten von Infusionsreaktionen, die innerhalb von 24 Stunden nach Infusion auftraten, berichtet. Weniger als 1% der Reaktionen waren schwer (NCI-CTC Grad 3 und 4).

Es wurde ein Einzelfallbericht aus einer klinischen Studie über ein Angioödem mit tödlichem Ausgang, welches 2 Tage nach der Anwendung auftrat, berichtet. Dieses Ereignis folgte einer vorherigen Episode eines Angioödems, welches 6 Tage nach der Anwendung auftrat. Vor kurzem wurden 2 Berichte aus der Nachzulassungsphase über Überempfindlichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang während und unmittelbar nach einer Infusion mit Panitumumab bekannt. Ein Patient hatte zuvor eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Cetuximab, der andere Patient gegen Oxaliplatin entwickelt.

Es ist wichtig, dass Vectibix[®] dauerhaft abgesetzt wird, wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Reaktion auftritt. Patienten sollten über die Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion informiert werden und sie sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Weitere Informationen zu den Empfehlungen für Angehörige der medizinischen Heilberufe

Vectibix[®] wird bei ca. 3 % der Patienten mit milden oder mäßigen Infusionsreaktionen, einschließlich Schüttelfrost, Dyspnoe, Hautrötung, Hypertonie, Hypotonie, Pyrexie, Tachykardie und Erbrechen in Zusammenhang gebracht. Jedoch können auch schwere Infusionsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Bronchospasmus, Herzstillstand und behandlungsbedürftiger Hypotonie auftreten, die potentiell lebensbedrohlich sind.

Relevante Auszüge der aktualisierten Fachinformation und der Gebrauchsinformation sind diesem Schreiben beigelegt. Gerne stellen wir Ihnen auf Wunsch die vollständige Fachinformation zur Verfügung.

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 berichtet werden.

Sollten Sie Fragen haben oder **weitere Informationen bezüglich der Unbedenklichkeit des Produktes** 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

ppa.

Prof. Dr. Winand Lange
Medizinischer Direktor

i.V.

Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

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

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Vectibix® (Panitumumab) für die „Wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Angioödem“

Auszug aus dem Abschnitt 4.3

4.3 Gegenanzeigen

Vectibix ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

.....

Auszug aus dem Abschnitt 4.4

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

.....

Infusionsreaktionen

In einer klinischen Studie entwickelten 4% der Patienten Infusionsreaktionen und bei 1% der Patienten wurden diese Reaktionen als schwer eingestuft (NCI-CTC Grad 3 und 4).

Über alle klinischen Studien hinweg betrachtet, wurden bei 3% der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach jeglicher Infusion) berichtet, von denen < 1% schwergradig waren (NCI-CTC Grad 3 und 4). In der Phase nach der Zulassung wurde über schwerwiegende Infusionsreaktionen berichtet, einschließlich seltener Berichte mit tödlichem Ausgang. Wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Reaktion während einer Infusion oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion auftritt [z. B. Vorhandensein eines Bronchospasmus, eines Angioödems, einer Hypotonie, des Bedarfes an parenteraler Medikation oder einer Anaphylaxie], muss Vectibix dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten mit milder oder mäßiger (NCI-CTC Grad 1 und 2) Infusionsreaktion ist die Infusionsrate für die Dauer dieser Infusion zu reduzieren. Es wird empfohlen, diese niedrigere Infusionsrate für alle nachfolgenden Infusionen beizubehalten.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, einschließlich eines Angioödems mit tödlichem Ausgang, welches mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftrat. Patienten müssen über die Möglichkeit einer spät einsetzenden Infusionsreaktion informiert werden und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

.....

Auszug aus dem Abschnitt 4.8.

4.8 Nebenwirkungen

.....

Wenn nicht anders vermerkt, beziehen sich die Daten in der untenstehenden Tabelle auf unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die

Panitumumab als Monotherapie erhielten (n = 1052). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akneiforme Dermatitis Hautausschlag Exfoliativer Hautausschlag Erythem Exfoliation der Haut Pruritus Trockene Haut Fissuren der Haut Akne	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom Papulöser Hautausschlag Juckender Hautausschlag Geröteter Hautausschlag Fleckenförmiger Hautausschlag Makulopapulöser Hautausschlag Hautgeschwür Wundschorf Hypertrichose Alopezie Onychoklasie Nagelfunktionsstörung (Onycholyse)		Angioödem ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Abdominale Schmerzen Stomatitis Konstipation	Trockener Mund		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Infusionsstelle	Fatigue Pyrexie	Infusionsreaktion Entzündung der Schleimhaut Schüttelfrost Beschwerden im Brustkorb		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie	Eitriger Hautausschlag Augenentzündung Infektion des Augenlides Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypomagnesiämie Hypokalzämie Hypokaliämie Dehydratation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie Epistaxis Nasentrockenheit	Bronchospasmus	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel		

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)
Augenerkrankungen		Konjunktivitis Wimpernwachstum Verstärkte Tränensekretion Okuläre Hyperämie Trockenes Auge Augenpruritus Irritation des Augenlides Irritation des Auges		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Zyanose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerz		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie Hypertonie Hautrötung	

¹ Diese unerwünschte Wirkung wurde nicht in den klinischen Studien zur Monotherapie berichtet (n = 1052). Die Häufigkeit wurde aus Berichten zu allen klinischen Studien abgeleitet, die mit Vectibix durchgeführt wurden (n = 4593).

Infusionsreaktionen

In klinischen Prüfungen und in der Phase nach der Zulassung wurde während des Auftretens von Infusionsreaktionen, die innerhalb von 24 Stunden nach Infusion auftraten, über unerwünschte Wirkungen, einschließlich abdominaler Schmerzen, anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Rückenschmerzen, Bronchospasmen, Herz-Kreislauf-Versagen, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Zyanose, Dyspnoe, Hautrötung, Hypertonie, Hypotonie, Pyrexie, Tachykardie und Erbrechen berichtet. In allen klinischen Studien wurde bei 3% der mit Vectibix behandelten Patienten über Infusionsreaktionen, die innerhalb von 24 Stunden nach Infusion auftraten, berichtet. Weniger als 1% dieser Reaktionen waren schwer (NCI-CTC Grad 3 und 4). In der Phase nach der Zulassung wurde über schwerwiegende Infusionsreaktionen berichtet, die in seltenen Fällen einen tödlichen Ausgang hatten.

Ein Fall eines Angioödems mit tödlichem Ausgang trat in einer klinischen Studie auf, bei der ein Patient mit rezidivierendem und metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches mit Vectibix behandelt wurde. Das Ereignis mit tödlichem Ausgang trat nach Reexposition auf und folgte einer vorherigen Episode eines Angioödems. Beide Episoden traten mehr als 24 Stunden nach der Anwendung auf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Überempfindlichkeitsreaktionen, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, wurden ebenfalls in der Phase nach der Zulassung beobachtet.

Zur klinischen Behandlung von Infusionsreaktionen, siehe Abschnitt 4.4.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Gebrauchsinformation für Vectibix® (Panitumumab) für die „Wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Angioödem“

Auszug aus dem Abschnitt 2

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VECTIBIX BEACHTEN?

Vectibix darf nicht angewendet werden

- wenn Sie zuvor eine schwere oder lebensbedrohliche allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktion gegen Panitumumab oder einen der sonstigen Bestandteile von Vectibix hatten.

-

Auszug aus dem Abschnitt 4

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

.....

Häufige Nebenwirkungen (beobachtet bei mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 Personen, die Vectibix angewendet haben) waren:

- Infusionsreaktionen, die mit Symptomen einhergehen können wie Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Atembeschwerden, Brustschmerzen, Hautrötung und erhöhte Herzfrequenz; Hypotonie (niedriger Blutdruck); Hypertonie (hoher Blutdruck); Erbrechen; Schüttelfrost; wiederholtes Anschwellen des Gesichtes und/oder Schwellung des Mundes und/oder Pyrexie (Fieber oder hohe Temperatur);

-

Gelegentliche Nebenwirkungen (beobachtet bei weniger als 1 von 100 aber mehr als 1 von 1000 Personen, die Vectibix angewendet haben) waren:

- Bronchospasmus (Verengung der Atemwege);
- Anaphylaktische Reaktion (schwere allergische Reaktion);
- Hautrötung; Hypotonie (niedriger Blutdruck); Hypertonie (hoher Blutdruck);
- Zyanose (blaue Färbung der Haut und der Schleimhaut).

Seltene Nebenwirkungen (beobachtet bei weniger als 1 von 1000 aber mehr als 1 von 10.000 Personen, die Vectibix angewendet haben) waren:

- Angioödem (Schwellung des Mundes, des Gesichtes und Halses, die Atembeschwerden verursacht).

Infusionsreaktionen, die Symptome oder Anzeichen wie Schüttelfrost, wiederholtes Anschwellen des Gesichtes, Schwierigkeiten mit der Atmung, Erbrechen und/oder Fieber oder Pyrexie (hohe Temperatur) beinhalten können, können mehrere Stunden oder Tage nach einer Infusion auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt.

.....