



Frankfurt, März 2016

## Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

### ZALTRAP® (Aflibercept): Informationen über das Risiko von Osteonekrosen des Kieferknochens

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH möchte Ihnen in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hiermit folgende wichtige Informationen zur Verfügung stellen:

#### Zusammenfassung

- **Bei mit Zaltrap behandelten Krebspatienten sind Fälle von Osteonekrosen des Kieferknochens gemeldet worden.**
- **Mehrere dieser Patienten hatten eine Begleitbehandlung mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten erhalten, für welche Osteonekrosen des Kieferknochens ein bekanntes Risiko sind.**
- **Die Behandlung mit Zaltrap kann einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung von Osteonekrosen des Kieferknochens darstellen.**
- **Dies sollte berücksichtigt werden, insbesondere wenn die Anwendung von Zaltrap und intravenös angewendeten Bisphosphonaten gleichzeitig oder aufeinander erfolgt.**
- **Invasive zahnmedizinische Eingriffe sind ebenfalls ein bekannter Risikofaktor für Osteonekrosen des Kieferknochens. Vor dem Beginn einer Behandlung mit Zaltrap sollten eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen in Erwägung gezogen werden.**
- **Bei Patienten, die mit Zaltrap behandelt werden und die zuvor mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten behandelt wurden oder diese aktuell erhalten, sollten invasive zahnmedizinische Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden.**

#### Weitere Informationen zu diesem Sicherheitsaspekt

ZALTRAP (Aflibercept) in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5 Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRK), das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist.

Eine Meta-Analyse von drei Phase-3-Studien (EFC10262/VELOUR, EFC10261/VITAL, EFC10547/VANILLA) ergab eine Gesamthäufigkeit von Osteonekrosen des Kieferknochens von 0,2 % (3 Patienten, N = 1.333) bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, und < 0,1 % (1 Patient, N = 1.329) bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Schätzungen zufolge wurden bis zum 03. August 2015 mehr als 22.700 Krebspatienten weltweit mit Zaltrap behandelt. Kumulativ hat Sanofi bis zum 03. August 2015 acht Berichte zu Osteonekrosen des Kieferknochens erhalten, die bei mit Zaltrap behandelten Patienten aufgetreten sind. Für drei dieser Fälle wurde eine begleitende Gabe von Bisphosphonaten berichtet, für welche bekanntermaßen ein Risiko für Osteonekrosen des Kieferknochens besteht. Drei Fälle traten bei Patienten mit invasiven zahnmedizinischen Eingriffen auf. Von diesen drei Fällen mit zahnmedizinischen Eingriffen erhielten zwei gleichzeitig Bisphosphonate oder waren kürzlich mit Bisphosphonaten behandelt worden. Keiner dieser Fälle führte zum Tod.

Angesichts der Ergebnisse aus klinischen Studien, der Überprüfung der gemeldeten Fälle sowie eines potenziellen Klasseneffektes antiangiogener Wirkstoffe, die auf die VEGF-Signalwege wirken, werden die Fachinformation und die Packungsbeilage aktualisiert, um die neuen Sicherheitsinformationen zu Osteonekrosen des Kieferknochens aufzunehmen und Empfehlungen zur Behandlung der Patienten zu geben.

Invasive zahnmedizinische Eingriffe sind ein bekannter Risikofaktor für Osteonekrosen des Kieferknochens. Daher sollten vor dem Beginn der Behandlung mit Zaltrap eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete präventive zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Gabe von Zaltrap und intravenös angewendeten Bisphosphonaten.

Invasive zahnmedizinische Eingriffe bei mit Zaltrap behandelten Patienten, die zuvor intravenös angewendete Bisphosphonate erhalten haben oder diese aktuell erhalten, sind nach Möglichkeit zu vermeiden.

## **Weitere Informationen**

Ausführliche Informationen zu Zaltrap sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar:

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

Bitte geben Sie diese Informationen an die zuständigen Kollegen und das medizinische Fachpersonal weiter.

## **Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bitte melden Sie jeden Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von Zaltrap umgehend an:  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH per E-Mail ([arzneimittelsicherheit@sanofi.com](mailto:arzneimittelsicherheit@sanofi.com)) oder per Fax (+49 69 305 17766)

oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Pharmakovigilanz – Formulare  
oder schriftlich an die Postadresse: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn  
oder per Fax 0228 207 5207.

### **Kontaktinformationen**

Wenn Sie weitere Fragen zu Aflibercept haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main  
Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main  
Telefon: (0180) 222 20 10\*  
Telefax: (0180) 222 20 11\*  
E-Mail: [medinfo.de@sanofi.com](mailto:medinfo.de@sanofi.com)

\*0,06 €/Anruf dt. Festnetz; Mobilfunkpreise max. 0,42 €/min.

Mit freundlichen Grüßen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

ppa. Prof. Dr. med. W. D. Paar

ppa. Dr. B. Müller-Jakic