

V Bratislave

Zosilnenie toxicity rádioterapie súvisiacej s liekom Zelboraf® (vemurafenib)

18. októbra 2015

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť F. Hoffmann-La Roche Ltd. v spolupráci s Európskou agentúrou pre lieky a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv si Vás dovoľujú touto cestou oboznámiť s nasledujúcou informáciou:

Súhrn

- U pacientov, ktorí boli liečení ožarovaním pred, počas alebo po liečbe Zelborafom, boli hlásené závažné prípady poškodení súvisiacich s ožarovaním, pričom niektoré z nich skončili úmrtím.
- Vo väčšine prípadov išlo o kožné reakcie, ale v niekoľkých prípadoch boli postihnuté vnútorné orgány.
- Zelboraf sa má používať obozretne, keď sa podáva pred, počas alebo po rádioterapii.

Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti

Analýza bezpečnosti zameraná na nežiaduce udalosti súvisiace s ožarovaním, ktoré boli hlásené pri používaní vemurafenibu, dospela k záveru, že zosilnenie toxicity rádioterapie predstavuje nežiaduci účinok vemurafenibu. Tento záver vychádza z 20* prípadov poškodení súvisiacich s rádioterapiou, ktoré boli vyhodnotené ako radiačný „recall“ fenomén (postradiačné reakcie v predtým ožarovanej oblasti, ktoré sa objavujú až po istej dobe od skončenia rádioterapie) (n = 8 prípadov) a precitlivosť na ožarovanie (n = 12 prípadov). Povaha a závažnosť nežiaducich udalostí boli vo všetkých 20 prípadoch hodnotené ako horšie, než by sa očakávalo pri normálnej tolerancii tkaniva pri terapeutickom ožiarení.

Výskyt poškodení súvisiacich s ožarovaním zaznamenaný pri podávaní vemurafenibu v klinických skúšaniach fázy III bol 5,2 % (IS 1,71 - 11,74) a v klinických skúšaniach fázy IV bol 6 % (IS 3,14 - 10,25). Vo väčšine prípadov pacienti dostávali schémy rádioterapie s dávkou vyššou alebo rovnou 2 Gy/deň.

* Informácie o expozícii týkajúce sa pacientov podstupujúcich liečbu Zelboraťom aj rádioterapiou nie sú známe.

- **Radiačný „recall“ fenomén**

V 8 prípadoch radiačného „recall“ fenoménu sa zistil akútny zápal obmedzujúci sa na predtým ožarovanú oblasť, ktorého spúšťačom bolo podanie Zelboraťu po ≥ 7 dňoch od skončenia rádioterapie. V 5 z 8 prípadov (62 %) bola postihnutá koža, kým vo zvyšných prípadoch boli postihnuté pľúca ($n = 2$) a močový mechúr ($n = 1$). Kožné reakcie sa prejavovali ako erytém, hyperkeratóza, ekzematózne, vezikulárne a ulcerózne lézie. U pacientov s kožnými reakciami bol priemerný časový odstup medzi skončením rádioterapie a začiatkom liečby Zelboraťom 31 dní (rozmedzie 21 - 42); pri nekožných „recall“ reakciách bol odstup 26 a 28 dní pri poškodení pľúc a 1 460 dní pri poškodení močového mechúra. Pri radiačnom „recall“ fenoméne bol priemerný čas do vzniku kožnej reakcie po podaní úvodnej dávky Zelboraťu 12 dní (rozmedzie 7 - 21 dní); v prípade pneumonitídy to bolo 24 dní a v prípade cystitídy to bol 1 deň.

- **Precitlivosť na ožarovanie**

V 12 prípadoch precitlivosti na ožarovanie sa zistilo zosilnenie reakcie na ožarovanie, ktorého dôkazom bola vyššia ako očakávaná závažnosť reakcie prejavujúcej sa lokálnym poškodením súvisiacim s ožarovaním. V rámci týchto 12 prípadov sa zaznamenalo 9 nežiaducich udalostí týkajúcich sa kože, 3 nežiaduce udalosti týkajúce sa pažeráka, jedna nežiaduca udalosť týkajúca sa pečene a jedna nežiaduca udalosť týkajúca sa konečníka. Precitlivosť kože na ožarovanie sa prejavovala podobne ako kožné reakcie pri radiačnom „recall“ fenoméne. S výnimkou jedného prípadu sa vo všetkých prípadoch Zelboraf podával buď súbežne s rádioterapiou, alebo sa začal podávať do 3 dní po skončení rádioterapie. Čas do vzniku reakcie po začatí rádioterapie alebo liečby Zelboraťom sa pohyboval v rozmedzí od 3 do 27 dní (priemer = 10 dní, medián = 8,5 dňa).

Zaznamenali sa 3 prípady končiace úmrtím: v jednom prípade išlo o pacienta, u ktorého sa počas liečby Zelboraťom objavila radiačná nekróza pečene 10 týždňov po frakcionovanej schéme ožarovania torakálnej časti chrbtice s celkovou dávkou 20 Gy. V ďalších dvoch prípadoch išlo o pacientov, u ktorých sa objavila radiačná ezofagitída, pričom u jedného z nich bolo hlásené zhoršenie závažnosti ezofagitídy z 1. stupňa na 4. stupeň, a to 10 dní po tom, ako sa pacientovi začal podávať Zelboraf. Informácie o druhom prípade fatálnej ezofagitídy sú obmedzené.

Informácie o lieku budú aktualizované tak, aby obsahovali informáciu o uvedenom riziku zosilnenia toxicity rádioterapie.

Zelboraf je indikovaný na liečbu neresekovateľného alebo metastatického melanómu s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF.

Kontakty na podanie hlásení

Zdravotníckí pracovníci majú hlásiť akékoľvek závažné nežiaduce udalosti, pri ktorých je podozrenie, že súvisia s použitím Zelborafu. Takéto informácie, v súlade s legislatívnymi požiadavkami, je potrebné ohlásiť na adresu: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, faxom + 421 2 507 01 237, tel. +421-2-50 70 12 06), prípadne mailom: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Hlásenia sa môžu podať aj spoločnosti Roche na tel. číslo +421 2 526 38 201 v pracovnej dobe alebo na tel. číslo +421 905 400 503 v čase po pracovnej dobe a v čase pracovného pokoja.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Kontakt na spoločnosť

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia lieku Zelboraf, obráťte sa na spoločnosť Roche Slovensko, s. r. o., Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava, tel. číslo: +421 2 5263 8201.

Podrobné informácie o lieku Zelboraf sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

S pozdravom



Mag. Martin Bugar

Konateľ



MUDr. Elena Hostýnová

Medicínsky riaditeľ