

## Pismo zdravstvenim radnicima o pojačavanju radijacijske toksičnosti povezanom s primjenom lijeka Zelboraf® (vemurafenib)

19.10.2015.

Poštovani,

U svojstvu zastupnika društva Roche Registration Ltd, koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Zelboraf u promet u Republici Hrvatskoj, u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), želimo Vas obavijestiti o sljedećem:

### Sažetak

- U bolesnika liječenih radioterapijom prije, tijekom ili nakon liječenja lijekom Zelboraf prijavljeni su teški slučajevi radijacijskih ozljeda, od kojih su neki imali smrtni ishod.
- Većina slučajeva zahvaćala je kožu, ali u pojedinim su slučajevima bili zahvaćeni visceralni organi.
- Zelboraf treba primjenjivati uz oprez kada se koristi prije, tijekom ili nakon radioterapije.

### Više informacija o sigurnosnom pitanju

Zaključak sigurnosne analize radijacijskih nuspojava kod primjene vemurafeniba bio je da pojačavanje radioterapijske toksičnosti predstavlja nuspojavu liječenja vemurafenibom. Taj se zaključak temelji na 20\* slučajeva radijacijskih ozljeda, koje su klasificirane kao upalne reakcije na ozračenom mjestu (*radiation recall*; n = 8 slučajeva) i pojačana osjetljivosti na zračenje (n = 12 slučajeva). Priroda i težina tih događaja u svih su 20 slučajeva ocijenjene težima od onih koje se očekuju kod normalne tkivne tolerancije na terapijsko zračenje. Incidencija radijacijskih ozljeda zabilježenih u kliničkim ispitivanjima vemurafeniba faze III i faze IV iznosila je 5,2% odnosno 6% (CI: 1,71 – 11,74; 3,14 – 10,25). Bolesnici su u većini slučajeva primali radioterapijske protokole od 2 Gy ili više na dan.

\* Podaci o izloženosti bolesnika koji su primali i Zelboraf i radioterapiju nisu poznate.

#### • Upalne reakcije na ozračenom mjestu (engl. *radiation recall*)

Zabilježeno je 8 slučajeva upalnih reakcija na ozračenom mjestu (engl. *radiation recall*), koje su se manifestirale kao akutna upala ograničena na prethodno ozračeno područje, potaknuta primjenom lijeka Zelboraf  $\geq 7$  dana nakon završetka radioterapije. U 5 od tih 8 slučajeva (62%) zahvaćena je bila koža, dok su preostali slučajevi uključivali pluća (n = 2) i mokraćni mjehur (n = 1). Kožne reakcije kretale su se od eritema i hiperkeratoze do ekcemskih, vezikularnih i ulceracijskih lezija. Među bolesnicima s kožnim reakcijama, srednji vremenski interval između završetka radioterapije i početka liječenja lijekom Zelboraf iznosio je 31 dan (raspon: 21 – 42); kod upalnih reakcija koje nisu zahvaćale kožu taj je interval iznosio 26 odnosno 28 dana za pluća te 1460 dana za mokraćni mjehur. Srednje vrijeme do nastupa upalne reakcije na ozračenom mjestu nakon početne doze lijeka Zelboraf iznosi 12 dana za kožne reakcije (raspon: 7 – 21 dan), 24 dana za pneumonitis i 1 dan za cistitis.

#### • Pojačana osjetljivosti na zračenje

Zabilježeno je 12 slučajeva pojačane osjetljivosti na zračenje, koji su ukazali na pojačavanje reakcije na zračenje potvrđeno težinom reakcije većom od one koja se očekuje za lokalnu radijacijsku ozljedu. U 9 od 12 slučajeva zahvaćena je bila koža, u 3 slučaja jednjak, u jednom jetra, a u jednom rektum.

Priroda reakcija pojačane osjetljivosti na zračenje koje su se manifestirale na koži bila je slična kao kod kožnih upalnih reakcija na ozračenom mjestu. U svim slučajevima osim jednoga, bolesnici su lijek primali istodobno s radioterapijom ili unutar 3 dana po završetku radioterapije. Tamo gdje je prijavljeno, vrijeme do nastupa reakcije nakon početka radioterapije ili liječenja lijekom Zelboraf kretalo se u rasponu od 3 do 27 dana (srednja vrijednost = 10 dana; medijan = 8,5 dana).

Zabilježena su 3 slučaja sa smrtnim ishodom: u jednom od njih se u bolesnika razvila radijacijska nekroza jetre 10 tjedana nakon što je tijekom liječenja lijekom Zelboraf primio frakcioniranu radioterapiju u dozi od 20 Gy na torakalnom dijelu kralježnice. U preostala dva slučaja razvio se radijacijski ezofagitis, pri čemu je za jednog bolesnika prijavljeno pogoršanje ezofagitisa s 1. stupnja na 4. stupanj 10 dana nakon početka liječenja lijekom Zelboraf. Informacije o drugom slučaju ezofagitisa sa smrtnim ishodom su ograničene.

Informacije o lijeku ažurirat će se podacima o riziku od pojačavanja radijacijske toksičnosti.

Zelboraf je indiciran za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma s pozitivnom mutacijom BRAF V600.

#### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijave putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.
- obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)), poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/488 41 10).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

*Kontaktni podaci u Hrvatskoj*

Za dodatne informacije obratite se:

Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb

Tel. 01 4722 333

S poštovanjem,  
U ime Roche Registration Ltd,  
Roche d.o.o.

Alma Nukić, mag.pharm.  
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Milorad Gošev, dr.med.  
Direktor

  
Suzana Kober, dr.med.  
Prokurist