

Podgorica, Juli 2013



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Važno upozorenje o lijeku: Rizik od progresije maligniteta i osipa sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS Sindrom) udruženi sa lijekom Zelboraf (vemurafenib)

Poštovani,

Hoffmann-La Roche LTD u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) želi da vas obavijesti o sljedećem:

Sažetak:

Progresija maligniteta udružena sa RAS mutacijom

- Na osnovu mehanizma dejstva, Zelboraf može prouzrokovati karcinome udružene sa RAS mutacijom.
- Zelboraf treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata sa prethodnim ili istovremenim karcinomima koji su udruženi sa RAS mutacijom.

Osip sa eozinofilijom i Sistemskim simptomima (DRESS Sindrom)

- Slučajevi osipa sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) su prijavljivani tokom primjene lijeka Zelboraf.
- Kod pacijenata koji su razvili DRESS sindrom, tretman Zelborafom treba trajno prekinuti.

Dodatne informacije o ovim rizicima su opisane u nastavku pisma.

Dodatne informacije o sigurnosti primjene i preporuke

- ***Rizik od progresije maligniteta koji su udruženi sa RAS mutacijom***

Rizik je baziran na izvještaju iz literature¹ o muškarcu starosti 76 godina sa melanomom stadijuma IV kod kojeg je ubrzana progresija prethodno postojeće NRAS mutirane hronične mijelomonocitne leukemije uočen ubrzo nakon otpočinjanja tretmana lijekom Zelboraf. Primijećeno je da dok Zelboraf uzrokuje regresiju melanoma mogao bi usloviti proliferaciju leukemijskih ćelija koja je bila dozno zavisna i reverzibilna. Proliferativni efekat lijeka Zelboraf na NRAS-mutiranu leukemiju je primijećen *in vitro* i bio je u vezi sa povećanjem ERK signalizacije. Ovi rezultati ukazuju da je Zelboraf uzrokovao paradoksalnu aktivaciju ERK signalizacije kod RAS mutiranih leukemijskih ćelija što je dovelo do njihove proliferacije. Proliferativni efekat je zaustavljen kada je Zelboraf povučen. Uzročna povezanost Zelborafa na progresiju CMML je potvrđena ponovnim pojavljivanjem simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka i prestankom simptoma nakon prekida uzimanja lijeka (višestruki pozitivni dechallenge i rechallenge), pozitivni odnos doza-odgovor, biološka vjerovatnoća, suportivni eksperimentalni dokazi i suportivni analogni dokazi iz prekliničkog modela. Zelboraf treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa prethodnim ili istovremenim karcinomima koji su udruženi sa RAS mutacijom.

- ***Rizik od osipa sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS Sindrom)***

DRESS sindrom je teška hipersenzitivna reakcija na lijek koju karakteriše groznica, osip na koži, limfadenopatija, hematološke abnormalnosti (eozinofilija, atipični limfociti) i zahvatanje unutrašnjih organa (jetra, bubrezi) koji se dešava 2-6 nedelja nakon otpočinjanja terapije. Postoji velika varijabilnost u kliničkoj manifestaciji DRESS tako da dijagnoza zahtijeva određeni stepen podozrenja i kliničke procjene. Na DRESS bi trebalo posumnjati kod pacijenta koji je liječen sa sljedećim simptomima i znacima koji se javljaju nakon 2-6 nedelja liječenja: morbiliformni ili difuzni osip, konfluentan i infiltrativan, groznica, edem lica i uvećani limfni nodusi. Hematološke abnormalnosti uključuju eozinofile >700/microL i/ili atipičnu limfocitozu. Zahvaćenost organa može uključivati abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre (povišene transaminaze), oštećenje bubrega, intersticijalna pneumonija i/ili pleuralna efuzija i miokarditis. Iako je zahvaćenost organa često asimptomatska teška organska oštećenja se mogu desiti. Liječenje uključuje povlačenje lijeka i suportivne mjere.

Prijavljeni slučajevi DRESS sindroma su se karakterisali osipom, eozinofilijom i sistemskim reakcijama (tj. groznicom, limfadenopatijom, povišenim transaminazama i bubrežnom insuficijencijom). Tipično vrijeme dešavanja je između 7-25 dana. Nije bilo prijavljenih smrtnih slučajeva. Kod većine pacijenata prekid terapije Zelborafom i liječenje nekih pacijenata sistemskim steroidima odgovaralo je poboljšanju ili prestanku simptoma. Liječenje Zelborafom treba trajno prekinuti u slučaju da pacijent razvije DRESS sindrom.

¹Callahan MK, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2316-21.

Zelboraf je indikovao kao monoterapija za liječenje odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom sa pozitivnom BRAF V600 mutacijom.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na ispoljene neželjene reakcije nakon primjene lijeka, u skladu sa Zakonom o lijekovima (Službeni list Crne Gore broj 56/11) prijavite CALIMS, pomoću odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje.

Obrazac za prijavljivanje možete preuzeti sa web stranice [http://calims.me/Farmakovigilanca/Kako prijaviti neželjeno dejstvo lijeka](http://calims.me/Farmakovigilanca/Kako_prijaviti_nezeljeno_dejstvo_lijeka)

Prijave je moguće poslati:

Poštom na adresu:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica

Telefaksom (020 310 280),

Elektronskom poštom (nezeljenadejstva@calims.me),

Putem IS zdravstvene zaštite

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Zdravstveni radnici sumnju na neželjene reakcije na lijek Zelboraf mogu prijaviti i lokalnom Roche predstavništvu.

Hoffmann-La Roche Ltd. Dio stranog društva Podgorica, Medical department; Tel: +382 20 241-823, +382 20 241-825; Fax: +382 20 241-873.

S poštovanjem,

Dr Aleksandra Kovačević
Odgovorna osoba za farmakovigilancu

Aleksandra Kovačević

