



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

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

Podgorica, 21.10.2015.

Poštovani,

Kompanija Hoffmann – La Roche, Ltd, dio stranog društva Podgorica, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) i Evropskom agencijom za lijekove (EMA), želi da Vas obavijesti o sljedećem:

Sažetak

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

Dodatne informacije o bezbjednosnom pitanju

Zaključak bezbjednosne analize radijacijskih neželjenih dejstava kod primjene vemurafeniba je bio da pojačavanje radioterapijske toksičnosti predstavlja neželjeno dejstvo liječenja vemurafenibom. Taj se zaključak zasniva na 20* slučajeva radijacijskih povreda, koje su klasifikovane kao upalne reakcije na ozračenom mjestu (*radiation recall*; n = 8 slučajeva) i pojačana osjetljivost na zračenje (n = 12 slučajeva). Priroda i težina tih događaja u svih 20 slučajeva su ocijenjene težima od onih koje se očekuju kod normalne tkivne tolerancije na terapijsko zračenje. Incidenca radijacijskih povreda 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). Pacijenti su u većini slučajeva primali radioterapijske protokole od 2 Gy ili više na dan.

*Podaci o izloženosti pacijenata koji su primali i Zelboraf i radioterapiju nisu poznati.

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

Zabilježeno je 8 slučajeva upalnih reakcija na ozračenom mjestu (engl. *radiation recall*), koje su se manifestovale kao akutna upala ograničena na prethodno ozračeno područje, podstaknuta primjenom lijeka Zelboraf ≥ 7 dana nakon završetka radioterapije. U 5 od tih 8 slučajeva (62%) je bila zahvaćena koža, dok su preostali slučajevi uključivali pluća (n = 2) i mokraćnu bešiku (n = 1). Kožne reakcije kretale su se od eritema i hiperkeratoze do ekcemskih, vezikularnih i ulceracijskih lezija. Među pacijentima s kožnim reakcijama, srednji vremenski interval između završetka radioterapije i početka

Hoffmann- La Roche Ltd.
Dio stranog društva Podgorica
Svetlane Kane Radević br 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel : 020 241-823; 241-825
Fax: 020 241-873



PIB 02639408
Žiro račun – NLB Montenegro banka: 530-13246-45

liječenja lijekom Zelboraf iznosio je 31 dan (raspon: 21 – 42); kod upalnih reakcija koje nijesu zahvatale kožu taj je interval iznosio 26 odnosno 28 dana za pluća te 1460 dana za mokraćnu bešiku. 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 osjetljivost 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 povredu. U 9 od 12 slučajeva je bila zahvaćena koža, u 3 slučaja jednjak, u jednom jetra, a u jednom rektum. Priroda reakcija pojačane osjetljivosti na zračenje koje su se manifestovale na koži bila je slična kao kod kožnih upalnih reakcija na ozračenom mjestu. U svim slučajevima osim jednog, pacijenti su lijek primali istovremeno sa radioterapijom ili unutar 3 dana po završetku radioterapije. Tamo gdje je prijavljeno, vrijeme do početka reakcije nakon početka radioterapije ili liječenja lijekom Zelboraf kretalo se u rasponu od 3 do 27 dana (srednja vrijednost = 10 dana; medijana = 8,5 dana).

Zabilježena su 3 slučaja sa smrtnim ishodom: u jednom od njih se kod pacijenta razvila radijacijska nekroza jetre 10 nedelja nakon što je tokom liječenja lijekom Zelboraf primio fracioniranu radioterapiju u dozi od 20 Gy na torakalnom dijelu kičme. U preostala dva slučaja razvio se radijacijski ezofagitis, pri čemu je za jednog pacijenta prijavljeno pogoršanje ezofagitisa s 1. stepena na 4. stepen 10 dana nakon početka liječenja lijekom Zelboraf. Informacije o drugom slučaju ezofagitisa sa smrtnim ishodom su ograničene.

Informacije o lijeku će se ažurirati u skladu sa podacima o riziku od pojačavanja radijacijske toksičnosti.

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

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lijek prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS-a, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove koji možete preuzeti sa sajta CALIMS-a (www.calims.me) i slanjem na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

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

Hoffmann- La Roche Ltd.
Dio stranog društva Podgorica
Svetlane Kane Radević br 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel : 020 241-823; 241-825
Fax: 020 241-873



PIB 02639408
Žiro račun – NLB Montenegro banka: 530-13246-45

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@calims.me

Putem IS zdravstvene zaštite: Ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava

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 zaposlenima u kompaniji Hoffmann - La Roche Ltd, dio stranog društva Podgorica, odgovornoj osobi za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima na terenu. Kompanija Roche će obraditi slučaj i dostaviti prijavu CALIMS.

Hoffmann - La Roche Ltd, dio stranog društva Podgorica, Medical department;

Tel: +382 20 241-823, +382 20 241-825;

Fax: +382 20 241-873

ili na e-mail adresu montenegro.drugsafety@roche.com

Ukoliko imate pitanja ili su Vam potrebne dodatne informacije o upotrebi lijeka Zelboraf® (vemurafenib), možete kontaktirati Hoffmann – La Roche Ltd., dio stranog društva Podgorica, na broj telefona 020 241 823 ili na e-mail adresu montenegro.medinfo@roche.com.

Marija Vukotić

Marija Vukotić,

Odgovorna osoba za farmakovigilancu



Sjekloda Nikoleća

Nikoleća Sjekloda

Rukovodilac medicinskog odjeljenja