

oktobar, 2015.

## PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### **Zelboraf▼ (vemurafenib): Rizik od potenciranja radijacione toksičnosti**

Poštovani,

Kompanija Roche d.o.o., Beograd, nosilac dozvole za lek Zelboraf, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije, ovim putem želi da Vas obavesti o novim važnim informacijama koje se odnose na bezbednost primene vemurafeniba. Informacije u ovom pismu pregledala je i odobrila Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije u skladu sa odgovarajućim pismom koje je odobrila Evropska agencija za lekove.

#### *Sažetak*

- **Kod pacijenata kod kojih je primenjena radioterapija bilo pre, tokom ili nakon terapije lekom Zelboraf prijavljeni su teški slučajevi radijacionih povreda, od kojih su neki imali fatalan ishod.**
- **Većina prijavljenih slučajeva je bila vezana za kožne reakcije, ali je u pojedinim slučajevima došlo do promena na visceralnim organima.**
- **Zelboraf treba primenjivati sa oprezom kada se koristi pre, tokom ili nakon radioterapije.**

#### *Dodatne informacije o bezbednosti*

Analizom neželjenih događaja izazvanih radioterapijom kod primene vemurafeniba zaključeno je da povećanje radijacione toksičnosti predstavlja neželjenu reakciju na lek vemurafenib. Ovaj zaključak je baziran na 20\* slučajeva povreda izazvanih radijacijom koje su definisane kao reakcije na ozračenom mestu (n=8 slučajeva) i radijaciona preosetljivost (n=12 slučajeva). Priroda i težina događaja u svih 20 slučajeva su procenjeni kao teži od očekivane normalne tolerancije tkiva na terapiju zračenjem. Incidenca radijacionih povreda koje su zabeležene tokom kliničkih studija faze III i IV sa vemurafenibom, bila je 5.2% i 6% (CI 1.71-11.74, 3.14-10.25). U većini slučajeva, pacijenti su primili dozu zračenja veću ili jednaku 2 Gy/dan.

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

#### *Reakcija na ozračenom mestu (radiation recall fenomen)*

U 8 slučajeva reakcija na ozračenom mestu (*radiation recall fenomen*), akutna inflamatorna reakcija ograničena na prethodno tretiranu oblast izazvana je upotrebom leka Zelboraf nakon sedam ili više dana od završetka radioterapije. Kod 5 od 8 slučajeva (62%) zahvaćena je bila koža, dok su preostali slučajevi uključivali promene na plućima (2 slučaja) i mokraćnoj bešici (1 slučaj). Kožne reakcije su obuhvatale eritem, hiperkeratozu, ekcematozne, vezikularne i ulcerativne lezije. Kod navedenih reakcija srednji vremenski interval između završetka radioterapije i početka terapije lekom Zelboraf bio je 31 dan (u rasponu od 21 do 42 dana), dok je kod slučajeva koji su uključivali promene na plućima taj period bio 26 i 28 dana,



odnosno 1460 dana kod slučaja sa promenama na mokraćnoj bešici. Srednje vreme do pojave kožnih reakcija na ozračenom mestu nakon primene inicijalne doze leka Zelboraf bilo je 12 dana (u rasponu od 7 do 21 dana), za pojavu pneumonitisa 24 dana i 1 dan za pojavu cistitisa.

### ***Radijaciona preosetljivost***

U 12 slučajeva radijacione preosetljivosti zabeleženo je povećanje intenziteta reakcije na zračenje, što je potvrđeno pojavom težih oblika reakcije od očekivanih kod lokalnih radijacionih povreda. Od 12 slučajeva, 9 je uključivalo promene na koži, 3 na ezofagusu, 1 na jetri i 1 na rektumu. Priroda reakcije radijacione preosetljivosti kože slična je onoj koja je viđena kod kožnih reakcija na ozračenom mestu. U svim slučajevima osim jednog, pacijenti su primenjivali lek istovremeno sa radioterapijom ili u periodu od 3 dana nakon završetka radioterapije. Ako je prijavljeno, vreme do pojave reakcije nakon početka radioterapije ili terapije lekom Zelboraf, bilo je od 3 do 27 dana (srednja vrednost=10 dana, medijana=8.5 dana).

Prijavljena su tri slučaja sa fatalnim ishodom: u jednom slučaju je kod pacijenta došlo do radijacione nekroze jetre deset nedelja nakon što je tokom terapije lekom Zelboraf primio frakcionu radijaciju u dozi od 20 Gy u torakalnom delu kičme. Druga dva slučaja su prijavljena kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja radijacionog ezofagitisa. Za jednog je prijavljeno da je došlo do pogoršanja ezofagitisa sa gradusa 1 na gradus 4, 10 dana nakon početka terapije lekom Zelboraf. Informacije o drugom slučaju ezofagitisa sa fatalnim ishodom su ograničene.

Informacije o leku biće ažurirane podacima o riziku od potenciranja radijacione toksičnosti.

Zelboraf je indikovao kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom sa pozitivnom BRAF V6000 mutacijom.

### ***Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija***

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Zelboraf možete prijaviti i kompaniji Roche d.o.o. Beograd: poštom (Roche d.o.o, Milutina Milankovića 11a, 11070 Beograd), elektronskom poštom ([serbia.drugsafety@roche.com](mailto:serbia.drugsafety@roche.com)) ili telefaksom (011 26 07 270).

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija.



Ukoliko imate dodatna pitanja o upotrebi leka Zelboraf, možete kontaktirati kompaniju Roche d.o.o.:

Dr Miloš Marković, telefon: + 381 11 2022 884, e-mail: [milos.markovic@roche.com](mailto:milos.markovic@roche.com)

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa lekom Zelboraf prenesete zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

*Marija Tadić-Milošević*

Dr Marija Tadić-Milošević  
Medicinski direktor



*Nenad Zarić*

Dr Nenad Zarić  
Odgovorno lice za farmakovigilancu