

Octombrie 2015

▼Zelboraf 240 mg comprimate filmate (vemurafenib)
Informații actualizate despre potențarea toxicității cauzate de iradiere

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

Compania farmaceutică F. Hoffmann-La Roche Ltd. (denumită în continuare Roche), prin reprezentanța sa locală Roche România S.R.L., dorește să vă informeze în legătură cu următoarele aspecte de siguranță asociate tratamentului cu medicamentul Zelboraf:

Rezumat

- La pacienții tratați cu radioterapie înaintea, în timpul sau ulterior tratamentului cu medicamentul Zelboraf, au fost raportate leziuni severe de iradiere, inclusiv cazuri letale.
- În general, afectarea s-a limitat la nivel cutanat, însă în unele cazuri au fost implicate și organele interne.
- Medicamentul Zelboraf trebuie utilizat cu prudență atunci când este administrat înaintea, în timpul sau ulterior curelor de radioterapie.

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agentia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective

O analiză a profilului de siguranță care a examinat evenimentele adverse asociate radioterapiei, raportate la pacienții tratați cu vemurafenib, a concluzionat faptul că potențarea toxicității cauzate de radioterapie constituie o reacție adversă indusă de vemurafenib. Această concluzie se bazează pe studiul a 20¹ de cazuri de leziuni de iradiere, catalogate drept reactivare a leziunilor post-iradiere (n=8 cazuri), respectiv sensibilizare la iradiere (n=12 cazuri). Natura și gravitatea reacțiilor în toate cele 20 de cazuri au depășit estimările privind gradul de toleranță al țesutului cutanat la radioterapie. Incidența leziunilor asociate radioterapiei observate în studiile clinice de fază III și fază IV cu vemurafenib a fost de 5,2%, respectiv 6 % (î 1,71-11,74, 3,14-10,25). În majoritatea cazurilor, pacienții au fost expuși unor doze de radioterapie de minimum 2 Gy/zi.

- Reactivarea leziunilor post-iradiere

¹ Nu sunt disponibile informații privind expunerea la pacienții tratați concomitent cu Zelboraf și radioterapie.

Cele 8 cazuri de reactivare post-iradiere au fost caracterizate prin inflamație acută limitată la nivelul zonei iradiate, declanșată de administrarea de Zelboraf la ≥ 7 zile după finalizarea radioterapiei. În 5 din cele 8 cazuri (62%) a fost afectat țesutul cutanat, iar în restul cazurilor a fost afectat plămânul (n=2), respectiv vezica urinară (n=1). Reacțiile cutanate au fost variate, incluzând eritem, leziuni hiperkeratozice, eczematoase, veziculare și ulcerative. La pacienții cu reacții cutanate, durata medie de timp dintre încheierea radioterapiei și inițierea tratamentului cu Zelboraf a fost de 31 de zile (interval 21-42); în cazul reacțiilor necutanate, intervalul a fost de 26 și 28 de zile pentru afectarea pulmonară și de 1460 zile pentru afectarea la nivelul vezicii urinare. Durata medie de timp până la apariția reacției de reactivare după administrarea dozei inițiale de Zelboraf este de 12 zile (interval 7-21 zile) pentru leziunile cutanate, 24 zile pentru pneumonie și 1 zi pentru cistită.

• Sensibilizare la iradiere

Cele 12 cazuri de sensibilizare la iradiere au arătat potențarea reacției induse de radioterapie, evidențiată printr-o gravitate mai mare decât cea așteptată a leziunilor locale de iradiere. Din cele 12 cazuri, 9 evenimente au implicat țesutul cutanat, 3 evenimente esofagul, 1 eveniment țesutul hepatic și 1 eveniment rectul. Caracteristicile sensibilizării cutanate la iradiere sunt similare reacțiilor cutanate de reactivare post-iradiere. Cu excepția unui caz, tratamentul a fost administrat concomitent cu radioterapia sau în interval de 3 zile după încheierea radioterapiei. În cazurile raportate, intervalul de timp până la apariția reacției după inițierea radioterapiei sau a tratamentului cu Zelboraf a fost cuprins între 3 și 27 zile (valoare medie = 10 zile, mediană = 8,5 zile).

Au existat 3 cazuri letale: unul dintre cazuri privește un pacient care a dezvoltat necroză hepatică de iradiere la 10 săptămâni după primirea unui regim fracționat de radioterapie în doză de 20 Gy la nivelul coloanei vertebrale toracice, în timp ce urma tratament cu Zelboraf. Celelalte două cazuri au fost reprezentate de pacienți care au dezvoltat esofagită de iradiere, la unul dintre aceștia fiind raportată agravarea esofagitei de la gradul 1 la gradul 4, în interval de 10 zile după începerea tratamentului cu Zelboraf. Informațiile referitoare la celălalt caz de esofagită cu rezultat fatal sunt limitate.

Informațiile despre medicament vor fi actualizate pentru a include datele referitoare la riscul de potențare a toxicității induse de iradiere.

Medicamentul Zelboraf este indicat pentru tratamentul melanomului inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Zelboraf (vemurafenib), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente", disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secția Medicamente de uz uman/Raporteză o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilență
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
011478 - București, România

În experiența acumulată post-autorizare, se estimează că, după data de 25 februarie 2015, s-au tratat cu crizotinib peste 14700 de pacienți, insuficiența cardiacă raportându-se la 40 de pacienți (frecvența de raportare: 0,27%). În majoritatea cazurilor, aceasta a apărut în cursul primei luni de tratament. La 15 dintre pacienți s-a raportat deces. Au fost identificate șapte cazuri în care simptomele de insuficiență cardiacă s-au rezolvat după întreruperea administrării de crizotinib, la trei dintre cazuri simptomele reapărând în momentul reintroducerii acestuia. În 3 dintre cele 7 cazuri, nu s-au identificat tulburări cardiace preexistente (antecedente medicale, condiții de comorbiditate și medicații concomitente).

În scopul prevenirii sau reducerii la minimum a riscului prezentat mai sus, textul din Anexă s-a adăugat în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) XALKORI.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului XALKORI, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilență
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
011478 - București
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

e-mail: ROU.AEReporting@pfizer.com
Tel: +40 21 207 28 00
Fax: +40 21 207 28 06

Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a deținătorului de autorizație de punere pe piață

Pentru informații suplimentare sau orice întrebări privind insuficiența cardiacă asociată cu utilizarea medicamentului XALKORI, vă rugăm să ne contactați la următoarele date de contact:
MedicalInformationRomania@pfizer.com

▼ Medicamentul XALKORI face obiectul unei monitorizări suplimentare, deoarece conține o substanță activă nouă, autorizată în Uniunea Europeană după 1 ianuarie 2011 și este autorizat condiționat.

Cu sinceritate,

Sergiu Mosoia
Director Medical

Radu Bogdan Alexandru
Oncology Medical Lead