



19. október 2015

Mögnun eituráhrifa geislameðferðar í tengslum við notkun Zelboraf® (vemurafenib)

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun vill F. Hoffmann-La Roche hér með upplýsa um eftirfarandi:

Samantekt

- Tilkynnt hefur verið um alvarlega áverka tengda geislun, sem sumir leiddu til dauða, hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð fyrir meðferð með Zelboraf, meðan á henni stóð eða eftir að henni lauk.
- Flest tilvik komu fram í húð, en sum tilvik komu fram í innri líffærum.
- Gæta skal varúðar þegar Zelboraf er gefið fyrir geislameðferð, meðan á henni stendur eða eftir að henni lýkur.

Frekari upplýsingar um áhættuna

Greining á öryggi, sem beindist að aukaverkunum tengdum geislun sem fram komu við notkun vemurafenibs, leiddi í ljós að mögnun eituráhrifa geislameðferðar er aukaverkun af vemurafenibi. Þessi niðurstaða byggist á 20* tilvikum áverka af völdum geislunar sem metnir voru sem viðbrögð eftir geislameðferð (radiation recall) (n=8 tilvik) eða næming vegna geislunar (radiation sensitisation) (n=12 tilvik). Eðli og alvarleiki allra 20 tilvikanna var talið verri en búast mætti við í eðlilegum vef við geislun í lækningalegum skömmtum. Tíðni geislunartengdra áverka í III. stigs klínískum rannsóknum á vemurafenibi var 5,2% (öryggismörk 1,71-11,74) og í IV. stigs rannsóknum var hún 6 % (öryggismörk 3,14-10,25). Í meirihluta þessara tilvika höfðu sjúklingar fengið geislunarskammta sem námu 2 Gy/dag eða meira.

*Upplýsingar um geislunarskammta hjá sjúklingum sem fengu bæði Zelboraf og geislameðferð liggja ekki fyrir.

• **Viðbrögð eftir geislameðferð (radiation recall)**

Í 8 tilvikum viðbragða eftir geislameðferð kom fram bráð bólga við gjöf Zelboraf ≥ 7 dögum eftir lok geislameðferðar, sem takmarkaðist við svæði sem áður höfðu verið geisluð. Fimm

af 8 tilvikum (62%) komu fram í húð, en hin tilvikin í lungum (n=2) og þvagblöðru (n=1). Húðviðbrögð voru ýmist hörundsroði, siggmein (hyperkeratosis), exem, blöðrur eða sár. Hjá sjúklingum með húðviðbrögð var meðaltími frá lokum geislameðferðar fram að upphafi meðferðar með Zelboraf 31 dagar (á bilinu 21-42); hjá sjúklingum með viðbrögð annars staðar en í húð var þessi tími 26 og 28 dagar fyrir viðbrögð í lungum og 1460 dagar fyrir viðbrögð í þvagblöðru. Meðaltími fram að upphafi húðviðbragða eftir geislameðferð eftir fyrsta skammt af Zelboraf var 12 dagar (á bilinu 7-21 dagar); 24 dagar fyrir lungnabólgu og 1 dagur fyrir blöðrubólgu.

- **Næming vegna geislunar (radiation sensitisation)**

Í 12 tilvikum næmingar vegna geislunar sást mögnun geislunaráhrifa, sem sannaðist af alvarlegri staðbundnum geislunaráverkum en búast mátti við. Af þessum 12 tilvikum komu 9 fram í húð, 3 í vélinda, eitt í lifur og eitt í endaparmi. Húðnæmingu vegna geislunar (skin radiation sensitisation) svipar til húðviðbragða vegna geislunar (radiation recall skin reactions). Að einu tilviki undanskildu fengu sjúklingarnir lyfið samtímis geislameðferð eða innan 3 daga eftir að henni lauk. Tilkynntur tími frá upphafi geislameðferðar eða meðferðar með Zelboraf og fram að upphafi viðbragðanna var á bilinu 3 til 27 dagar (meðaltal = 10 dagar, miðgildi = 8,5 dagar).

Þrjú tilvik leiddu til dauða: einn þeirra sjúklinga fékk geislunardrep í lifur 10 vikum eftir að hafa fengið 20 Gy skammt í dreifðri geislameðferð (fractionated radiation) á brjósthrygg meðan hann fékk Zelboraf. Hinir tveir sjúklingarnir fengu geislunarbólgu í vélinda, hjá öðrum þeirra var tilkynnt um versnun vélindabólgu frá stigi 1 í stig 4, 10 dögum eftir að hann hóf notkun Zelboraf. Upplýsingar um hitt tilvik vélindabólgu sem leiddi til dauða eru takmarkaðar.

Lyfjatextar verða uppfærðir með upplýsingum um hættu á mögnun eituráhrifa geislameðferðar.

Zelboraf er ætlað sem einlyfjameðferð fyrir fullorðna sem meðferð sortuæxlis (melanoma) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og er jákvætt fyrir stökkbreytingunni BRAF V600.

BEIÐNI UM TILKYNNINGAR

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur leikur á að tengist notkun lyfsins til Lyfjastofnunar, sjá leiðbeiningar og eyðublöð á vef stofnunarinnar, www.lyfjastofnun.is.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila.

Tengiliður fyrirtækisins

Vinsamlega hafið samband við umboðsaðila Roche, Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000, ef spurningar vakna um notkun Zelboraf.

Virðingarfyllst,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "TV" or similar initials, enclosed within a circular scribble.

Trine Voigt

Medical Director, Roche a/s