

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn

1-2015

Zelboraf®-iga (vemurafeniib) seotud kiirituse toksilisuse suurenemine

16.10.2015

Lugupeetud tervishoiutöötaja.

F. Hoffmann-La Roche Ltd. kokkuleppel Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovib Teid teavitada järgnevast:

Kokkuvõte

- Raskeid kiirituskahjustuse juhtusid, millest mõned lõppesid surmaga, on kirjeldatud patsientidel, kes said kiiritusravi enne ravi Zelboraf®iga, selle ajal või pärast seda.
- Enamike juhtude puhul oli tegemist nahakahjustusega, kuid mõnede juhtudega kaasnes siseelundite haaratus.
- Zelboraf®i kasutamisel enne kiiritusravi, selle ajal või pärast seda peab olema ettevaatlik.

Lisateave selle ohutusalase probleemi kohta

Vemurafeniibi kasutamise ajal kirjeldatud kiiritusega seotud kõrvaltoimete ohutusanalüüsi põhjal jõuti järeldusele, et kiiritusravi toksilisuse suurenemise näol on tegemist vemurafeniibi kõrvaltoimega. See järeldus põhineb 20* kiirituskahjustuse juhtumil, mis liigitati kiirituskahjustuse taastekke (n=8 juhtu) ja kiirituse suhtes sensibiliseerumise juhtudeks (n=12 juhtu). Kõigi 20 juhu olemus ja raskus olid tõsisemad kui on oodata kudede normaalse taluvuse puhul kiiritusravile. Vemurafeniibi III ja IV faasi kliinilistes uuringutes täheldatud kiirituskahjustuste esinemissagedus oli vastavalt 5,2% ja 6% (CI 1,71-11,74, 3,14 - 10,25). Enamikel juhtudel said patsiendid kiiritusravi doosiga 2 Gy ööpäevas või üle selle.

* Andmed ravimi ekspositsiooni kohta nii Zelboraf®i kui kiiritusravi saavatel patsientidel on teadmata.

- **Kiirituskahjustuse taastekke**

Kaheksa kiirituskahjustuse taastekke juhu puhul ilmnes eelnevalt kiiritatud piirkonnaga piirdunud äge põletik, mille vallandas Zelboraf'i manustamine ≥ 7 päeva pärast kiiritusravi lõppu. Viie juhu puhul 8-st (62%) oli haaratud nahk, ülejäänud juhtude puhul esines kopsude (n=2) ja kusepõie haaratus (n=1). Nahareaktsioonid avaldusid erüteemi, hüperkeratoosi, ekseemi, villide ja haavanditena. Nahareaktsioonidega patsientidel oli keskmine aeg kiiritusravi lõpust kuni Zelboraf-ravi alguseni 31 päeva (vahemik 21-42); mitte-nahakahjustuse taastekke reaktsioonide korral oli vastav intervall 26 ja 28 päeva kopsukahjustuse ja 1460 päeva kusepõie kahjustuse puhul. Kiirituskahjustuse taastekke nahareaktsiooni avaldumiseni kulunud keskmine aeg pärast Zelboraf'i algannuse manustamist on 12 päeva (vahemik 7-21 päeva); pneumoniidi puhul 24 päeva ja tsüstiidi puhul 1 päev.

- **Kiirituse suhtes sensibiliseerumine**

12 kiirituse suhtes sensibiliseerumise juhu puhul ilmnes kiiritusreaktsiooni tugevnemine, mida näitas oodatust raskem reaktsioon lokaalse kiirituskahjustuse puhul. Üheksa juhu puhul 12-st oli kahjustusest haaratud nahk, 3 juhu puhul söögitoru ja ühe juhu puhul nii maks kui pürosool. Kiirituse suhtes sensibiliseerumise puhul esinevate nahareaktsioonide olemus on sarnane kiirituskahjustuse taastekke puhul esinevate nahareaktsioonidega. Kõikide juhtude puhul peale ühe manustati ravimit samaaegselt kiiritusraviga või 3 päeva jooksul pärast kiiritusravi lõppu. Reaktsiooni avaldumiseni kulunud aeg pärast kiiritusravi või Zelboraf-ravi alustamist jäi vahemikku 3-27 päeva (keskmine = 10 päeva, mediaan = 8,5 päeva).

Kolm juhtu lõppesid surmaga: ühel juhul tekkis patsiendil maksa kiiritusnekroos 10 nädalat pärast 20 Gy fraktsioneeritud kiirituse saamist lüüsisamba rinnaosa piirkonda, kui ta sai samaaegselt ravi Zelboraf'iga. Kaks ülejäänud juhtu olid patsiendid, kellel tekkis kiiritusösofagiit ja kellest ühel süvenes 1. raskusastme ösofagiit 4. raskusastmeni 10 päeva jooksul pärast Zelboraf-ravi alustamist. Andmeid teise surmaga lõppenud ösofagiidi kohta on piiratud hulgal.

Ravimiteavet uuendatakse, lisades informatsiooni kiirituse toksilisuse suurenemise riski kohta.

Zelboraf on näidustatud BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks.



Kõrvaltoimetest teavitamise palve

Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõikidest kahtlustatavatest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (www.ravimiamet.ee) kaudu.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet.

Firma kontaktandmed

Kui Teil tekib küsimusi Zelboraf'i kasutamise kohta, palun kontakteeruge:

Roche Eesti OÜ

Lõõtsa 2

11415 Tallinn

E-post: tallinn.estonia@roche.com

Tel 617 7380

Lugupidamisega

Kadri Mägi

Tegevjuht

Roche Eesti OÜ

Lõõtsa 2

11415 Tallinn

E-post: tallinn.estonia@roche.com

Tel 617 7380

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name "Kadri Mägi".