

Oslo, 19.10.2015

Potensering av strålingstoksisitet assosiert med ▼Zelboraf® (vemurafenib)

Kjære helsepersonell,

Roche Norge AS vil, i samarbeid med det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) og Statens legemiddelverk, informere deg om følgende:

Sammendrag

- Alvorlige tilfeller av strålerelaterte skader, noen med dødelig utfall, er rapportert hos pasienter behandlet med stråling enten før, under eller etter behandling med Zelboraf.
- De fleste tilfellene var kutane, men enkelte tilfeller rammet indre organer.
- Zelboraf skal brukes med forsiktighet når det gis før, under eller etter strålebehandling.

Ytterligere sikkerhetsinformasjon og anbefalinger

En sikkerhetsanalyse av strålerelaterte bivirkninger rapportert ved bruk av vemurafenib konkluderte med at potensering av toksisitet ved strålebehandling er en bivirkning av vemurafenib. Konklusjonen er basert på 20* tilfeller av stråleskader vurdert som forsinket strålingsreaksjon («radiation recall») (n = 8 tilfeller) og økt strålefølsomhet (n = 12 tilfeller). Alvorlighetsgraden for alle de 20 tilfellene ble vurdert som mer alvorlig enn forventet for normal vevstoleranse ved terapeutisk stråling. Forekomsten av stråleskader sett i fase III og IV studier med vemurafenib var henholdsvis 5,2 % og 6 % (KI 1,71-11,74 og 3,14-10,25). I de fleste tilfellene fikk pasientene stråleregimer som var større enn eller lik 2 Gy/dag.

*Informasjon vedrørende eksponering for pasienter som mottar både Zelboraf- og strålebehandling er ikke kjent.

- **Forsinket strålingsreaksjon («radiation recall»)**

De 8 tilfellene av forsinket strålingsreaksjon («radiation recall») viste akutt inflammasjon begrenset til tidligere bestrålt område, og var utløst av Zelboraf administrasjon ≥ 7 dager etter avsluttet strålebehandling.

Fem av 8 tilfeller (62 %) affiserte huden mens de resterende tilfellene involverte lungene (n = 2) og urinblæren (n = 1). Hudreaksjonene varierte fra erytem, hyperkeratose, eksematøse-, vesikulære- og ulcerøse lesjoner. For pasienter med hudreaksjoner var det gjennomsnittlige tidsintervallet fra avsluttet strålebehandling til oppstart med Zelboraf-behandling 31 dager (i området 21-42 dager), mens for ikke-kutane forsinkede strålingsreaksjoner var intervallet 26 og 28 dager for lunge og 1460 dager for urinblæren. Gjennomsnittlig tid til utbrudd av kutane forsinkede strålingsreaksjoner etter oppstart med Zelboraf-behandling er 12 dager (i området 7-21 dager), 24 dager for pneumonitt og 1 dag for cystitt.



- **Økt strålefølsomhet**

De 12 tilfellene av økt strålefølsomhet viste potensering av strålingsreaksjonen ved at alvorlighetsgraden av reaksjonen var større enn forventet for lokal stråleskade. Av de 12 tilfellene involverte ni hendelser huden, tre hendelser involverte spiserøret og en hendelse hver for henholdsvis lever og endetarm. Hudreaksjonene sett ved økt strålefølsomhet likner de som er observert ved forsinkede strålingsreaksjoner i huden etter stråling. Med unntak av ett tilfelle, ble Zelboraf administrert samtidig med stråling eller innen 3 dager etter avsluttet strålebehandling. Tidspunktet for utbrudd av reaksjonen etter strålebehandling eller Zelboraf-behandling er rapportert til å variere fra 3 til 27 dager (gjennomsnitt = 10 dager, median = 8,5 dager).

Det var 3 tilfeller med dødelig utfall. I ett av tilfellene utviklet pasienten strålingsnekrose i leveren 10 uker etter å ha mottatt 20 Gy av fraksjonert stråling over thoracalcolumna under behandlingen med Zelboraf. I de to andre tilfellene utviklet pasientene strålingsøsofagitt, hvorav en ble rapportert å ha forverring av øsofagitt fra grad 1 til grad 4, 10 dager etter at pasienten startet med Zelboraf. Det foreligger begrenset informasjon vedrørende det andre tilfellet av dødelig øsofagitt.

Produktinformasjonen vil bli oppdatert med informasjon om risikoen for potensering av strålingstoksicitet.

Zelboraf er indisert som monoterapi til voksne pasienter med BRAF V600 mutasjonspositiv inoperabel eller metastaserende melanom.

Melding av bivirkninger

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Vennligst meld bivirkninger til RELIS i din helseregion. Meldeskjema kan lastes ned fra Legemiddelverkets hjemmeside www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller på www.relis.no/meldeskjema. I tillegg kan informasjon rapporteres til Roche Norge på telefon 22 78 90 00.

Kontaktinformasjon

Ved spørsmål eller behov for ytterligere informasjon om Zelboraf[®] (vemurafenib), kontakt Roche Norge AS på telefon 22 78 90 00.

Med vennlig hilsen
Roche Norge AS

Loredana Regep
Medisinsk direktør