

Espoo 19.10.2015

## TÄRKEÄ LÄÄKKEEN TURVALLISUUTEEN LIITTYVÄ TIEDOTE

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

### **Yhteenveto**

Tämä kirje sisältää päivitettyä turvallisuustietoa Zelboraf-valmisteen (vemurafenibi) käytöstä, ja sen lähettämisestä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa.

### ***Tiivistelmä***

- Potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa joko ennen Zelboraf-hoitoa tai sen aikana tai jälkeen, on raportoitu vaikea-asteisia säteilyyn liittyneitä vammoja, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan.
- Tällaiset vaikutukset liittyivät useimmiten ihoon, mutta joissakin tapauksissa ne kohdistuivat sisäelimiin.
- Zelboraf-hoidossa ennen sädehoitoa tai sädehoidon aikana tai jälkeen on oltava varovainen.

### ***Lisätietoja turvallisuutta koskevista huolenaiheista***

Vemurafenibin käytön yhteydessä raportoitujen säteilyyn liittyneiden haittatapahtumien turvallisuusanalyysissä pääteltiin, että sädehoidon toksisuuden voimistuminen on vemurafenibin haittavaikutus. Tämä päätelmä perustuu 20\* säteilyvammatapaukseen, joissa todettiin olevan kyse sädehoitoreaktiosta (n = 8 tapausta) ja herkistymisestä sädehoidolle (n = 12 tapausta). Kaikissa näissä 20 tapauksessa tapahtuman luonne ja vaikeusaste arvioitiin pahemmaksi verrattuna siihen, miten normaalin kudoksen voidaan olettaa sietävän hoidossa annettavaa säteilyä. Säteilyvammojen ilmaantuvuudeksi havaittiin vemurafenibilla tehdyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa 5,2 % ja vaiheen IV kliinisissä tutkimuksissa 6 % (luottamusväli 1,71–11,74, 3,14–10,25). Potilaiden saama säteilyannos oli useimmiten vähintään 2 Gy/vrk.

\* Sekä Zelboraf- että sädehoitoa saaneiden potilaiden altistuksesta ei ole tietoja.

### **• Sädehoidolle aiemmin altistuneen alueen reaktiot**

Kahdeksassa sädehoitoreaktiotapauksessa akuutti inflammaatio rajoittui aiemmin sädehoidetulle alueelle (recall-ilmiö), ja reaktion laukaisi  $\geq 7$  vuorokautta sädehoidon päättymisen jälkeen annettu Zelboraf-hoito. Viidessä tapauksessa kahdeksasta (62 %) reaktio kohdistui ihoon, mutta muissa tapauksissa se kohdistui keuhkoihin (n = 2) ja virtsarakkoon (n = 1). Ihossa esiintyneitä reaktioita olivat eryteema ja hyperkeratoosi sekä eksemaattiset, rakkulaiset ja haavaiset ihovauriot. Potilailla, joilla reaktio kohdistui ihoon, keskimääräinen aika sädehoidon päättymisestä Zelboraf-hoidon aloittamiseen oli

31 vuorokautta (vaihteluväli 21–42). Muiden kuin ihoon kohdistuneiden sädehoitoreaktioiden aikaväli oli keuhkoihin kohdistuneiden reaktioiden osalta 26 ja 28 vuorokautta ja virtsarakkoon kohdistuneen reaktion osalta 1460 vuorokautta. Keskimääräinen aika sädehoitoon liittyneen ihoreaktion ilmaantumiseen Zelboraf-aloitusannoksen jälkeen oli 12 vuorokautta (vaihteluväli 7–21 vuorokautta), pneumoniitin ilmaantumiseen 24 vuorokautta ja kystiitin ilmaantumiseen 1 vuorokausi.

#### • **Herkistyminen sädehoidolle**

Kahdessatoista tapauksessa, joissa potilas herkistyi sädehoidolle, sädehoitoreaktion voimistumisen osoitti paikallisen sädehoitovamman oletettua pahempi vaikeusaste. Näistä kahdestatoista tapauksesta yhdeksässä tapauksessa reaktio kohdistui ihoon, kolmessa tapauksessa reaktio kohdistui ruokatorveen ja yhdessä tapauksessa maksaan ja peräsuoleen. Ihon herkistyminen sädehoidolle on luonteeltaan samankaltaista kuin ihon sädehoitoreaktiot. Potilaat saivat yhtä lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa lääkehoitoa samaan aikaan sädehoidon kanssa tai 3 vuorokauden kuluessa sädehoidon päättymisestä. Raportoitu aika reaktion ilmaantumiseen sädehoidon tai Zelboraf-hoidon aloittamisen jälkeen oli 3–27 vuorokautta (keskiarvo = 10 vuorokautta, mediaani = 8,5 vuorokautta).

Kolme tapausta johti potilaan kuolemaan. Yhdessä tapauksessa potilaalle kehittyi sädehoitoon liittynyt maksanekroosi 10 viikon kuluttua siitä, kun hän oli saanut Zelboraf-hoidon aikana 20 Gy:tä jaksettua sädehoitoa rintarangan alueelle. Kahdessa muussa tapauksessa potilaille kehittyi sädehoitoon liittynyt esofagiitti. Toisessa näistä tapauksista 1. asteen esofagiitin raportoitiin pahentuneen 4. asteen esofagiitiksi 10 vuorokautta sen jälkeen, kun potilaalle oli aloitettu Zelboraf-hoito. Toisesta kuolemaan johtaneesta esofagiittitapauksesta on vähän tietoa.

Valmistetietoihin lisätään tiedot sädehoidon toksisuuden voimistumisen riskistä.

Zelboraf on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoitoon, kun kasvaimessa on BRAF V600 -mutaatio.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa.

#### **Haittavaikutusraportointi**

Terveystieteiden henkilöstöä kehoitetaan raportoimaan kaikki epäillyt Zelboraf-valmisteen käyttöön liittyvät haittatapahtumat Fimealle, [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Roche Oy:n lääketurvayksikköön (puh. 010 554 500 tai sähköposti [finland.laaketurva@roche.com](mailto:finland.laaketurva@roche.com)).

Ystävällisin terveisin



Anssi Linnankivi  
lääketieteellinen johtaja  
GSM 050 3830 832, sähköposti: [anssi.linnankivi@roche.com](mailto:anssi.linnankivi@roche.com)