

Namn
Adressrad
Adressrad

Potentiering av strålningstoxicitet förknippat med Zelboraf (vemurafenib)

DD MMM 2015

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

Roche AB vill i överenskommelse med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket informera om följande:

Sammanfattning

- Allvarliga fall av strålrelaterade skador, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med strålbehandling före, under eller efter behandling med Zelboraf.
- De flesta fall var av kutan typ men vissa fall som involverade invärtes organ hade dödlig utgång
- Zelboraf ska användas med försiktighet när det ges före, under eller efter strålbehandling.

Ytterligare information om säkerhetsrisken

I en säkerhetsanalys av strålrelaterade biverkningar som rapporterats i samband med användning av vemurafenib konstaterades det att potentiering av strålningstoxicitet utgör en läkemedelsutlöst biverkning av vemurafenib. Denna slutsats baseras på 20* fall av strålningsskador bedömda som reaktivering av strålreaktion efter tidigare strålbehandling s.k. radiation recall (n=8 fall) och ökad känslighet för strålning (sensitisering) (n=12 fall). Typen och svårighetsgraden av händelserna i samtliga 20 fall bedömdes som värre än förväntat för den normala vävnadens tolerans mot terapeutisk strålbehandling. Förekomsten av strålrelaterade skador i kliniska fas III och fas IV studier med vemurafenib var 5,2% (KI 1,71–11,74) respektive 6% (3,14–10,25). I majoriteten av fallen erhöll patienterna strålbehandling större än eller lika med 2 Gy/dag (hypofraktionerade kurer).

*Exponeringsinformation för patienter som får både Zelboraf och strålbehandling är inte känd.

Reaktivering av strålreaktion (radiation recall) De 8 fallen av s.k radiation recall visade på akut inflammation begränsad till tidigare strålade områden triggad av Zelborafadministrering ≥ 7 dagar efter avslutad strålbehandling. Fem av 8 fall (62 %) påverkade huden medan de resterande fallen involverade lungan (n=2) och urinblåsa (n=1). Kutana reaktioner varierade från erytem, hyperkeratos, eksem, blåsor och sårbildningar. Hos patienterna med kutana reaktioner var mediantiden mellan avslutad strålbehandling och påbörjad Zelborafbehandling 31 dagar (intervall 21-42); för icke kutana reaktioner var intervallet 26 och 28 dagar för lunga och 1460 dagar för urinblåsa. Mediantiden för utveckling av radiation recall efter den initiala Zelborafdosen var 12 dagar (intervall 7-21 dagar); 24 dagar för pneumonit och en dag för cystit.

Strålsensitisering De 12 fallen av strålsensitisering visade potentiering av strålreaktionen genom att allvarlighetsgraden för lokal strålreaktion var större än förväntat. Av de 12 fallen involverade 9 fall huden, 3 fall involverade esofagus och ett fall vardera involverade lever och rektum. Typen av strålsensitisering liknar den som setts vid radiation recall. Med undantag för ett fall hade samtliga fall antingen fått Zelboraf samtidigt med strålning eller inom 3 dagar efter avslutad strålbehandling. Vid rapportering varierade tiden till debut av reaktionen efter inledd strål- eller Zelborafbehandling från 3 till 27 dagar (medelvärde=10 dagar, median 8,5 dagar).

Tre fall med dödlig utgång har rapporterats: ett fall var en patient som utvecklade strålrelaterad nekros i levern 10 veckor efter att ha fått 20 Gy av fraktionerad strålbehandling över brösttryggen under pågående behandling med Zelboraf. Två andra fall gällde patienter som utvecklade strålrelaterad esofagit, varav en rapporterades ha en försämring av grad 1 esofagit till grad 4, 10 dagar efter att patienten påbörjat Zelborafbehandling. Information gällande det andra fallet är begränsad.

Produktinformationen kommer att uppdateras med risken för potentiering av strålningstoxicitet.

Zelboraf är indicerat för behandling av vuxna patienter med BRAF V600-mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation.

Kontaktperson på Roche AB

För ytterligare information eller frågor kontakta medicinsk terapiområdeschef Karolina Lindberg på telefon 08-726 12 00.

Med vänliga hälsningar,

Roche AB
Medicinska avdelningen



Margareta Olsson Birgersson
Medicinsk direktör



Karolina Lindberg
Medicinsk terapiområdeschef
Hud