

ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd.

Broj protokola: 976-06/13

Datum, 18.07.2013.



BOSNA I HERCEGOVINA - BOSNE I HERCEGOVINA
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA SA
AGENCIJAMA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA BIH
BANGALUURU, INDIJA



PRIMLJENO U PROTOKOLU			
18.07.2013			
Dr. Filipović	Dr. Tinjić	Dr. ...	Dr. ...
04.07.17	973	9/15	

PREDMET: Direktna komunikacija sa zdravstvenim radnicima u vezi sa važnim upozorenjem koje se odnosi na rizik od progresije malignog oboljenja i pojave osipa sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS*) povezane sa primjenom lijeka Zelboraf® (vemurafenib)

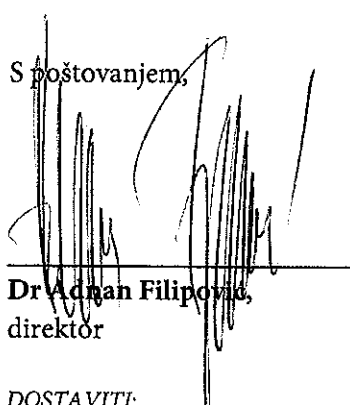
Poštovani,

Kompanija Roche d.o.o. - Roche Ltd Vas želi obavijestiti o važnim novim sigurnosnim informacijama u vezi sa primjenom lijeka Zelboraf® (vemurafenib).


U sklopu ovog dokumenta šaljem Vam informaciju u vezi sa važnim upozorenjem koje se odnosi na rizik od progresije malignog oboljenja i pojave osipa sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS*) povezane sa primjenom lijeka Zelboraf® (vemurafenib)

Za sve dodatne informacije kompanija Roche Vam stoji na raspolaganju.

S poštovanjem,


Dr Adnan Filipović,
direktor




Dr Ljiljeta Tinjić,
direktorica medicinskog odjela

DOSTAVITI:

1. Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH

* engl. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS

ROCHE d.o.o.- ROCHE Ltd.

Zmaja od Bosne br. 7/II
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

PDV: 201521600000
UniCredit Bank d.d. (KM):
3386902239457545

Tel: +387 33 568 450
Fax: +387 33 568 495



ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd.
Zmaja od Bosne 7
71000 Sarajevo

Sarajevo, 18.07.2013.

Važno upozorenje u vezi sa lijekom: rizik od progresije malignog oboljenja i pojave osipa sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS*) povezane sa primjenom lijeka Zelboraf® (vemurafenib)

Poštovani zdravstveni radnici,

Kompanija F. Hoffmann-La Roche Ltd. /Genentech Inc. (ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd. Sarajevo, BiH) želi da vas obavijesti o sljedećem:

Sažetak

Progresija malignih oboljenja povezanih sa RAS mutacijom

- Na temelju svog mehanizma djelovanja, Zelboraf može izazvati progresiju karcinoma povezanih sa RAS mutacijama.
- Zelboraf se mora koristiti uz oprez kod pacijenata koji su ranije imali karcinom povezan sa RAS mutacijom ili kod kojih je istodobno prisutan karcinom povezan sa RAS mutacijom.

Osip izazvan lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS)

- Kod primjene Zelborafa su zabilježeni slučajevi osipa izazvanog lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS).
- Kod pacijenata kod kojih se razvije sindrom DRESS, liječenje Zelborafom se mora trajno prekinuti.

Dodatne informacije o ovim rizicima su navedene dalje u tekstu ovog dopisa.

Ova informacija se dostavlja uz saglasnost nadležnih državnih tijela vlasti (Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH).

* engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*



Dodatne informacije koje se tiču sigurnosti i preporuke

- **Rizik od progresije malignih oboljenja povezanih sa RAS mutacijom**

Ovaj rizik se temelji na pojedinačnom izvještaju pripremljenom na osnovu članka u literaturi¹ koji govori o pacijentu starom 76 godina, muškog pola, oboljelom od melanoma u stadiju IV, kod kojeg je vrlo brzo nakon iniciranja liječenja Zelborafom zabilježeno ubrzano napredovanje hronične mijelomonocitne leukemije sa mutacijom N-RAS. Zabilježeno je da je, s jedne strane, Zelboraf izazvao regresiju melanoma pacijenta, a sa druge strane proliferaciju leukemičnih ćelija, koja je ovisila o dozi lijeka i koja je bila reverzibilna. Proliferativno dejstvo Zelborafa na leukemiju sa mutacijom N-RAS je zabilježeno i *in vitro* i bilo je u korelaciji sa pojačanom signalizacijom ERK. Ovi rezultati ukazuju na to da je Zelboraf izazvao paradoksalnu aktivaciju signalizacije ERK u populaciji leukemičnih ćelija sa mutacijom RAS, što je dovelo do proliferacije leukemičnih ćelija. Proliferativno dejstvo je prestalo kada je prekinuta primjena Zelborafa. Uzročno-posljedična veza Zelborafa i progresije hronične mijelomonocitne leukemije je potvrđena na temelju velikog broja ponovnih pojavljivanja simptoma nakon ponovne primjene lijeka (engl. *positive rechallenge*) i nestanka simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka (engl. *positive dechallenge*), postojanja veze između doze lijeka i odgovora na lijek, biološke uvjerljivosti, eksperimentalnih dokaza koji govore u prilog postojanju ovakve veze, kao i analognih dokaza iz pretkliničkih modela koji govore u prilog postojanju ovakve veze. Zelboraf se mora koristiti uz oprez kod pacijenata koji su ranije imali karcinom povezan sa RAS mutacijom ili kod kojih je istodobno prisutan karcinom povezan sa RAS mutacijom.

- **Rizik od pojave osipa izazvanog lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS)**

Sindrom DRESS je teška reakcija preosjetljivosti na lijek, koju karakteriziraju groznica, osip na koži, limfadenopatija, abnormalnosti hematoloških parametara (eozinofilija, atipični limfociti), te zahvaćenost unutrašnjih organa (jetra, bubrezi), koja se javlja 2-6 nedjelja nakon iniciranja terapije. Postoje značajne varijacije u kliničkoj manifestaciji sindroma DRESS, koje su takve prirode da postavljanje dijagnoze zahtijeva određen stepen sumnje na postojanje datog sindroma i kliničku prosudbu. Na sindrom DRESS treba posumnjati kod pacijenata koji primaju terapiju, uz period latencije između primjene lijeka i javljanja simptoma od 2-6 nedjelja, nakon čega se pojavljuju sljedeći znakovi i simptomi: osip na koži koji je morbiliforman, konfluentan i infiltrativan; groznica, otok lica i uvećani limfni čvorovi. Abnormalnosti hematoloških parametara uključuju eozinofiliju sa brojem eozinofila $>700/\mu\text{l}$ i/ili atipičnu limfocitozu. Zahvaćenost organa može uključivati abnormalne rezultate testa ispitivanja funkcije jetre (povišene razine transaminaza), oštećenje bubrega, intersticijsku pneumoniju i/ili plućni izljev, te miokarditis. Iako je zahvaćenost organa često asimptomatična, može doći do teškog oštećenja organa. Klinički pristup uključuje prekid primjene lijeka i suportivne mjere.



Prijavljeni slučajevi sindroma DRESS zabilježeni kod primjene Zelborafa su bili okarakterizirani osipom, eozinofilijom i sistemskim simptomima (npr. groznica, limfadenopatija, povišene razine transaminaza i bubrežna insuficijencija). Tipično vrijeme do pojave simptoma je bilo od 7 do 25 dana. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi. Kod većine pacijenata, primjena Zelborafa je prekinuta, a pojedini pacijenti su liječeni uz pomoć steroida za sistemsku primjenu, uz odgovarajuće poboljšanje ili nestanak simptoma. Ukoliko se kod pacijenta razvije sindrom DRESS, primjena Zelborafa se mora trajno prekinuti.

¹Callahan MK, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment, N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2316-21.

Kompanija Roche blisko saraduje sa zdravstvenim vlastima u procesu ažuriranja informacija o lijeku.

Zelboraf je indiciran kao monoterapija za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma, pozitivnog na mutaciju BRAF gena V600. Upućujemo vas na dodatne važne informacije koje se tiču sigurnosti primjene lijeka, a koje su navedene u završnom dijelu ovog pisma.

Poziv na prijavljivanje

Zdravstveni radnici treba da prijave bilo kakav ozbiljan neželjeni događaj za koji se sumnja da je povezan sa primjenom Zelborafa, u skladu sa nacionalnim regulatornim zahtjevima:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH

Veljka Mladenovića bb

78000 Banja Luka

telefon 051 456 040, 456 050

faks 051 450 301

internet adresa www.almbih.gov.ba; i.petrusic@almbih.gov.ba; b.tubic@almbih.gov.ba;



Kontakt u kompaniji

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja u vezi sa primjenom Zelborafa, molimo da nam se obratite putem sljedeće adrese:

ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd.

Zmaja od Bosne 7

71000 Sarajevo

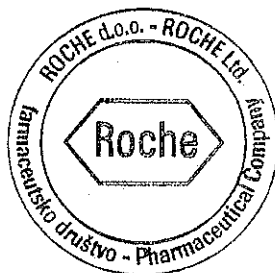
telefon 033 568 486, 568 450

faks 033 568 495

e-mail adresa: bosnia.drugsafety@roche.com ili sabina.polimac_suman@roche.com

S poštovanjem,

za Ljuljeta Tinjić
Dr Ljuljeta Tinjić
MEDICINSKI DIREKTOR



S. Lučić
Mr ph. Srđan Lučić
MENADŽER ZA REGULATORNE POSLOVE

ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd., Sarajevo