



Roche Polska Sp. z o.o
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa

Warszawa, 6 sierpnia 2013 r.

Dotyczy: Ważnego ostrzeżenia dotyczącego ryzyka progresji nowotworu złośliwego oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) związanych z zastosowaniem produktu Zelboraf® (wemurafenib).

Szanowna Pani Doktor,

Szanowny Panie Doktorze,

Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. pragnie przekazać Państwu następujące informacje:

Posumowanie

Progresja nowotworów złośliwych związanych z mutacją RAS

- Mechanizm działania produktu Zelboraf wskazuje, że lek ten może wywoływać progresję nowotworów związanych z mutacją RAS.
- Produkt Zelboraf należy stosować ostrożnie u pacjentów z wcześniejszymi lub równoczesnymi nowotworami związanymi z mutacją RAS.

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

- Podczas stosowania produktu Zelboraf zgłaszano przypadki wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS).
- U pacjentów, u których rozwinął się zespół DRESS, należy definitywnie na stałe zaprzestać terapii produktem Zelboraf.

Dodatkowe informacje o tych zagrożeniach przedstawiono w dalszej części tego listu.

Dalsze informacje oraz zalecenia dotyczące bezpieczeństwa.

- ***Ryzyko progresji nowotworów złośliwych związanych z mutacją RAS***

To ryzyko stwierdzono na podstawie pojedynczego zgłoszenia zamieszczonego w opublikowanym artykule¹, gdzie opisano przypadek pacjenta płci męskiej w wieku 76 lat chorego na czerniaka stopnia IV, u którego zaobserwowano przyspieszony przebieg uprzednio stwierdzonej przewlekłej białaczki mielomonocytovej ze zmutowanym genem NRAS, wkrótce po rozpoczęciu leczenia produktem Zelboraf. Stwierdzono, że produkt Zelboraf powodował regresję czerniaka u pacjenta, ale jednocześnie wywoływał zależną od dawki i odwracalną proliferację komórek białaczki. Proliferacyjny wpływ produktu Zelboraf na białaczkę ze zmutowanym genem NRAS obserwowano też w warunkach *in vitro*. Był on skorelowany z aktywacją kinazy ERK. Wyniki te sugerują, że produkt Zelboraf powodował paradoksalną aktywację kinazy ERK w populacji komórek białaczki ze zmutowanym genem RAS, co prowadziło do proliferacji komórek białaczki. Proliferacyjny wpływ ustąpił po przerwaniu terapii produktem Zelboraf. Przyczynowa zależność pomiędzy stosowaniem produktu Zelboraf i progresją CMML została potwierdzona przy pomocy powtarzanych prób ponownej ekspozycji i odstawienia, obserwowanej zależności odpowiedzi od dawki, wiarygodnego biologicznego mechanizmu tej zależności, dowodów eksperymentalnych oraz analogicznych danych z modeli przedklinicznych. Produkt Zelboraf należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednimi lub współistniejącymi nowotworami związanymi z mutacją RAS.

- ***Ryzyko wysypki związanej z lekiem z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)***

Zespół DRESS to ciężka reakcja nadwrażliwości na lek cechująca się gorączką, wysypką skórą, limfadenopatią, nieprawidłowościami hematologicznymi (eozynofilią, występowaniem nietypowych limfocytów) oraz zajęciem narządów wewnętrznych (wątroba, nerki), występująca 2–6 tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Kliniczny obraz zespołu DRESS jest bardzo zróżnicowany, co powoduje, że rozpoznanie wymaga uwzględnienia możliwości wystąpienia tego zespołu oraz wnikliwej oceny klinicznej. Należy podejrzewać zespół DRESS u pacjentów stosujących terapię lekową od 2–6 tygodni, u których występują następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe: wysypka skórna odropodobna lub rozlana, zlewająca się i naciekająca, gorączka, obrzęk twarzy i powiększenie węzłów chłonnych. Nieprawidłowości hematologiczne obejmują eozynofilię $> 700/\mu\text{L}$ oraz/lub obecność nietypowej limfocytozy. Zajęcie narządów może obejmować nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (podwyższoną aktywność aminotransferaz), upośledzenie czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie płuc i/lub wysięk opłucnowy oraz zapalenie mięśnia sercowego. Chociaż zajęcie narządów często przebiega bezobjawowo, może dojść do ciężkiego upośledzenia czynności narządów. Postępowanie kliniczne obejmuje zaprzestanie terapii i leczenia wspomagające.

Zgłoszone przypadki zespołu DRESS po stosowaniu produktu Zelboraf cechowały się wysypką, eozynofilią i zmianami układowymi (takimi jak gorączka, limfadenopatia, podwyższona aktywność aminotransferaz oraz niewydolność nerek). Czas do początku objawów zazwyczaj wynosił 7–25 dni. Nie zgłoszono żadnych przypadków zakończonych zgonem. U większości pacjentów terapia produktem Zelboraf została zakończona. Niektórzy byli leczeni systemowo steroidami z następującą poprawą lub ustąpieniem objawów. Terapię produktem Zelboraf należy definitywnie zakończyć, jeśli u pacjenta rozwinie się zespół DRESS.

Firma Roche ściśle współpracuje z EMA w celu zaktualizowania druków informacyjnych produktu.

¹Callahan MK i wsp. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med. 13 grudnia 2012 r.;367(24):2316–21.



Produkt Zelboraf jest wskazany do stosowania w monoterapii osób dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację BRAF V600. Dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa zamieszczono na końcu tego listu.

ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Należy zgłaszać, zgodnie z obowiązującymi wymogami, każdy przypadek działania niepożądanego, którego wystąpienie może być związane z zastosowaniem produktu leczniczego Zelboraf®.

Formularz zgłoszenia zdarzenia niepożądanego jest dostępny na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego;

Wypełniony formularz prosimy wysłać do firmy Roche Polska Sp. z o.o. lub do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

na adres: ul. Ząbkowska 41, 03-736 Warszawa

faks nr: (22) 492 13 09.

W celu uzyskania dalszych informacji lub odpowiedzi na pytania związane ze stosowaniem produktu Zelboraf® prosimy o kontakt z firmą Roche Polska Sp. z o.o.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa

tel. (22) 345 17 57; faks: (22) 345 17 90

Szczegółowe informacje dotyczące produktu Zelboraf® są dostępne na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Z poważaniem,

Aleksander Sowa

Medical Director Oncology / Hematology
Roche Polska Sp. z o. o.