



Assunto: Risco de potencialização da toxicidade à radiação associado a Zelboraf® (vemurafenibe)

São Paulo, 30 de Outubro de 2015.

Prezado (a) Dr. (a)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. vem, por meio desta, atualizá-lo (a) sobre a seguinte informação de segurança referente à utilização de Zelboraf® (vemurafenibe):

Resumo

- Casos severos de lesões relacionadas à radiação, alguns com desfecho fatal, foram reportados em pacientes tratados com radiação antes, durante, ou após o tratamento com Zelboraf® (vemurafenibe).
- A maioria dos casos foi de natureza cutânea, porém alguns envolviam órgãos viscerais.
- Zelboraf® (vemurafenibe) deve ser utilizado com cautela quando administrado antes, durante ou após o tratamento com radiação.

Maiores informações relacionadas à segurança

Uma análise de segurança dos eventos adversos relacionados à radiação reportados com o uso de vemurafenibe concluiu que a potencialização da toxicidade do tratamento com radiação constitui em uma reação adversa ao medicamento para o vemurafenibe. Essa conclusão está baseada em 20* casos de dermatite relacionada à radiação (radiation recall) (n=8 casos) e sensibilização à radiação (n=12 casos). A natureza e a severidade dos eventos desses 20 casos foram avaliadas como piores do que o esperado para tolerância normal do tecido à radiação terapêutica. A incidência de lesões relacionadas à radiação, observada nos estudos clínicos de Fase III e Fase IV com vemurafenibe foi de 5.2 % e 6 %, respectivamente. Na maioria dos casos, os pacientes receberam regimes radioterápicos maiores ou iguais a 2 Gy/dia.

*Informação de exposição em pacientes que receberam tanto tratamento com Zelboraf® (vemurafenibe) quanto terapia de radiação não é conhecida.

- **Dermatite relacionada à radiação (radiation recall)**

Os 8 casos de dermatite relacionada à radiação mostraram inflamação aguda restrita à área previamente irradiada, desencadeada por Zelboraf® (vemurafenibe) com administração ≥ 7 dias após ao término da radioterapia. Cinco dos 8 casos (62%) afetaram a pele, enquanto os casos remanescentes envolveram o pulmão (n=2) e a bexiga urinária (n=1). As reações cutâneas variaram entre eritema, hiperqueratose, lesões eczematosas, vesiculares e ulcerativas. Nos pacientes com reações cutâneas, o intervalo de tempo significativo entre o final da radioterapia e o início do tratamento com Zelboraf® (vemurafenibe) foi 31 dias (intervalo de 21-42); para reações de dermatite relacionada à radiação não cutâneas, para pulmão o intervalo foi de 26 e 28 dias e para a bexiga urinária de 1460 dias. O tempo médio até o início da dermatite relacionada à radiação da pele, após o início do tratamento Zelboraf® (vemurafenibe) foi de 12 dias (variação 7-21 dias); para pneumonite foi de 24 dias; e para cistite foi de um dia.

- **Sensibilização à radiação**

Os 12 casos de sensibilização à radiação mostraram potencialização da reação da radiação evidenciada pela maior severidade dos danos no local do que o esperado. Dos 12 casos, 9 eventos envolveram a pele, 3 eventos envolveram o esôfago, um evento o fígado e um evento o reto. A natureza de sensibilização à radiação da pele é semelhante à observada em reações cutâneas de dermatite relacionada à radiação. Com exceção de um caso, todos os demais ou foram administrados concomitantemente com radioterapia ou no prazo de 3 dias após o término da radioterapia. Quando relatado, o tempo para o início da reação, após o início da terapia de radiação ou do tratamento com Zelboraf® (vemurafenibe), variou de 3 a 27 dias (média = 10 dias, mediana = 8,5 dias).

Houve 3 casos com desfecho fatal: um caso foi de um paciente que desenvolveu necrose do fígado por radiação 10 semanas após ter recebido 20 Gy de radiação fracionada através da coluna torácica, enquanto estava em tratamento com Zelboraf® (vemurafenibe). Outros dois casos foram pacientes que desenvolveram esofagite por radiação, um dos quais foi relatada uma piora da esofagite, de grau 1 para grau 4, 10 dias após o paciente ter iniciado o tratamento com Zelboraf® (vemurafenibe). A informação sobre o outro caso de esofagite fatal é limitada.

As informações referentes ao risco de **potencialização da toxicidade à radiação** foram inseridas no texto de bula do produto por meio do processo de Notificação de Alteração de texto de bula submetido em 12/03/2015, expediente ° n0220751-15/6.

Zelboraf® (vemurafenibe) é indicado para o tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E irressecável ou metastático, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA.

Notificações

Solicitamos aos profissionais de saúde que relatem quaisquer reações adversas suspeitas de acordo com sistema nacional de notificação espontânea (Anvisa - NOTIVISA).

Contato com a empresa

Caso tenha alguma dúvida sobre o uso de Zelboraf® (vemurafenibe), não hesite em contatar-nos por meio do Serviço de Informações Roche: brasil.faleconosco@roche.com ou 0800-77-20-292, Av. Engenheiro Billings, 1729 – Jaguaré, 05321-900, São Paulo - SP, Brasil.

Estamos à sua disposição para esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,



Dr. Lenio Alvarenga

Diretor Médico



Dr. Pitágoras Justino

Gerente Médico