

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

19 Ottobre 2015

Potenziamento della radiotossicità associata a Zelboraf® (vemurafenib)

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

F. Hoffmann-La Roche Ltd., in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera comunicarLe le seguenti informazioni relative alla sicurezza dell'uso di Zelboraf® (vemurafenib).

Sintesi

- Casi severi di lesioni correlate a radiazioni, alcuni con esito fatale, sono stati riferiti in pazienti sottoposti a radioterapia prima, durante o dopo il trattamento con Zelboraf.
- La maggior parte dei casi è stata di natura cutanea, ma alcuni casi hanno coinvolto gli organi viscerali.
- Zelboraf deve essere usato con cautela quando è somministrato prima, in concomitanza o in sequenza al trattamento radiante.

Ulteriori informazioni sulle problematiche di sicurezza

Un'analisi di sicurezza degli eventi avversi correlati alle radiazioni riportati con la somministrazione di vemurafenib, ha portato alla conclusione che il potenziamento della tossicità del trattamento radiante rappresenta una reazione avversa a tale farmaco. Tale conclusione si basa su 20* casi di lesioni da radiazioni diagnosticate come recall da radiazioni (n = 8 casi) e sensibilizzazione alle radiazioni (n = 12 casi). La natura e la severità degli eventi, in tutti i 20 casi, sono state ritenute peggiori del previsto in termini di normale tolleranza del tessuto alle radiazioni terapeutiche. L'incidenza di lesioni correlate a radiazioni, osservata negli studi clinici di fase III e di fase IV con vemurafenib, è stata rispettivamente del 5,2% e del 6% (IC: 1,71-11,74 e 3,14-10,25). Nella maggior parte dei casi, i pazienti erano stati sottoposti a regimi radioterapici maggiori o uguali a 2 Gy/die.

**I dati sull'esposizione di pazienti trattati sia con Zelboraf sia con radioterapia non sono noti.*

• **Recall da radiazioni**

Gli 8 casi di recall da radiazioni hanno evidenziato un'inflammatione acuta confinata all'area precedentemente irradiata, innescata dalla somministrazione di Zelboraf, 7 o più giorni dopo il completamento della radioterapia. Cinque degli 8 casi (62%) hanno interessato la cute, mentre i restanti casi hanno coinvolto il polmone (n = 2) e la vescica urinaria (n = 1). Le reazioni cutanee sono state di natura varia, e hanno incluso eritema, ipercheratosi e lesioni eczematose, vescicolari e ulcerative. L'intervallo di tempo medio tra la conclusione della radioterapia e l'inizio del trattamento con Zelboraf è stato di 31 giorni nei pazienti con reazioni cutanee (range: 21-42), mentre per le reazioni di recall non-cutanee l'intervallo è stato di 26-28 giorni per il polmone e di 1460 giorni per la vescica urinaria. Il tempo medio di insorgenza della reazione cutanea di recall da radiazioni dopo la dose iniziale di Zelboraf è stato di 12 giorni (range: 7-21 giorni), di 24 giorni per la polmonite e di 1 giorno per la cistite.

• **Sensibilizzazione alle radiazioni**

I 12 casi di sensibilizzazione alle radiazioni, hanno evidenziato un potenziamento della reazione alle radiazioni che si è manifestato come una severità della reazione superiore al previsto in termini di lesione locale da radiazione. Dei 12 casi, 9 eventi hanno coinvolto la pelle, 3 eventi hanno coinvolto l'esofago e un evento ciascuno il fegato e il retto. La natura della sensibilizzazione cutanea alle radiazioni è stata simile a quella osservata nelle reazioni cutanee causate da recall da radiazioni. In tutti i casi tranne uno, la somministrazione era avvenuta in concomitanza con le radiazioni o nei 3 giorni successivi al completamento della radioterapia.

Nei casi in cui è stato riportato, il tempo all'insorgenza della reazione dopo l'inizio della radioterapia o del trattamento con Zelboraf, ha oscillato tra i 3 e i 27 giorni (media = 10 giorni, mediana = 8,5 giorni).

Tre casi hanno avuto un esito fatale: un caso ha riguardato un paziente che ha sviluppato necrosi da radiazioni del fegato 10 settimane dopo aver ricevuto 20 Gy di radiazioni frazionate alla colonna toracica mentre era in terapia con Zelboraf. Gli altri due casi hanno riguardato pazienti che hanno sviluppato esofagite da radiazioni; per uno dei due pazienti è stato segnalato un peggioramento dell'esofagite, dal grado 1 al grado 4, 10 giorni dopo che il paziente aveva iniziato l'assunzione di Zelboraf. Le informazioni disponibili circa l'altro caso di esofagite fatale sono limitate.

Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate con i dati sul rischio di potenziamento della radiotossicità.

Zelboraf è indicato per il trattamento del melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 non resecabile o metastatico.

Segnalazione di eventi avversi

Nel rispetto dei requisiti di segnalazione nazionali, gli operatori sanitari sono tenuti a riferire qualsiasi evento avverso che si sospetti sia correlato all'uso di Zelboraf tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando on-line la scheda elettronica (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc), al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al Responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 dell'RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.