

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



Contactgegevens
Adres

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

Maandag 19 Oktober 2015

**Betreft : Zelboraf®(vemurafenib)
Versterking van stralingstoxiciteit gerelateerd aan Zelboraf®**

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overeenstemming met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), wil N.V. Roche S.A u graag informeren over het volgende:

Samenvatting

- Er werden ernstige gevallen gemeld van stralingsgerelateerde letsels, sommige met fatale afloop, bij patiënten behandeld met radiotherapie voor, tijdens of na de behandeling met Zelboraf®.
- De meeste gevallen waren van cutane aard, maar sommige gevallen hadden betrekking op viscerale organen.
- Men moet voorzichtig zijn met het toedienen van Zelboraf®voor, tijdens of na radiotherapie.

Bijkomende informatie over deze veiligheidskwestie

Uit een veiligheidsanalyse van stralingsgerelateerde bijwerkingen gerapporteerd met het gebruik van vemurafenib, werd besloten dat een versterking van de toxiciteit van radiotherapie een bijwerking van vemurafenib is. Deze conclusie is gebaseerd op 20* gevallen van stralingsletsel beoordeeld als radiatie-recallfenomeen (n=8 gevallen) en stralings sensibilisatie (n=12 gevallen). De aard en ernst van de gebeurtenissen in alle 20 gevallen werden beoordeeld als erger dan verwacht bij normale weefsel tolerantie voor therapeutische bestraling. De incidentie van stralingsgerelateerde letsels vastgesteld bij de vemurafenib

in Fase III en Fase IV klinische studies, bedroeg respectievelijk 5,2% en 6% (BI 1.71-11.74, 3.14-10.25). In de meerderheid van de gevallen, kregen patiënten radiotherapie regimes die hoger of gelijk waren aan 2 Gy/dag.

¹Er is nog geen informatie over blootstelling bij patiënten die zowel Zelboraf[®] als radiotherapie krijgen.

• **Radiatie-recallfenomeen**

De 8 gevallen van radiatie-recallfenomeen vertoonden een acute ontsteking beperkt tot het eerder bestraalde gebied, uitgelokt door toediening van Zelboraf[®] \geq 7 dagen na beëindiging van de radiotherapie. In vijf van de 8 gevallen (62%) werd de huid aangetast terwijl de overige gevallen betrekking hadden op de longen (n=2) en de urineblaas (n=1). Cutane reacties varieerden van erytheem, hyperkeratose, eczematuze, vesiculaire en ulceratieve letsels. Bij patiënten met cutane reacties bedroeg het gemiddelde tijdsinterval tussen het einde van de radiotherapie en het begin van de behandeling met Zelboraf[®] 31 dagen (range 21-42); voor niet cutane recall reacties bedroeg het tijdsinterval 26 en 28 dagen voor de longen en 1460 dagen voor de urineblaas. De gemiddelde tijd tot het begin van het cutane radiatie-recallfenomeen na de initiële dosis Zelboraf[®] bedraagt 12 dagen (range 7-21 dagen); 24 dagen voor pneumonitis; en 1 dag voor blaasontsteking.

• **Stralingsensibilisatie**

Bij de 12 gevallen van stralingsensibilisatie werd een versterking van de stralingsreactie vastgesteld door de ergere dan verwachte ernst van de reactie van het lokaal stralingsletsel. Van de 12 gevallen hadden 9 voorvallen betrekking op de huid, 3 voorvallen betroffen de slokdarm en één geval betrof de lever en één het rectum. De aard van de stralingsensibilisatie van de huid lijkt op diegene die men ziet bij huidreacties door het radiatie-recallfenomeen. Met uitzondering van één geval, kregen alle patiënten het middel toegediend gelijktijdig met de bestraling ofwel binnen 3 dagen na beëindiging van de radiotherapie. Indien gemeld varieerde de tijd tot het begin van de reactie na het starten van radiotherapie of de behandeling met Zelboraf[®] van 3 tot 27 dagen (gemiddelde = 10 dagen, mediaan = 8,5 dagen).

Er waren 3 gevallen met fatale afloop: één geval was een patiënt die stralingsnecrose van de lever ontwikkelde 10 weken na een bestralingsdosis van 20 Gy gefractioneerd toegediend over de thoracale wervelkolom terwijl hij Zelboraf[®] gebruikte. Twee andere gevallen waren patiënten die stralingsoesofagitis ontwikkelden, een waarbij een verergering van graad 1 oesofagitis naar graad 4 werd gerapporteerd, 10 dagen nadat de patiënt was begonnen met Zelboraf[®]. Informatie over het andere geval van fatale oesofagitis is beperkt.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Produkt (SKP) en de bijsluiters zullen worden bijgewerkt met informatie over het risico van versterking van stralingstoxiciteit.

Zelboraf[®] is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF V600-mutatie.

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiters zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel”. Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Zelboraf[®] te melden aan de afdeling Vigilantie van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg - afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per email naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Zelboraf[®] kunnen ook worden gemeld aan de afdeling farmacovigilantie van Roche per post naar het adres N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, 1070 Brussel, per telefoon op het nummer +32 (0) 2 525 82 99, per fax op het nummer +32 (0) 2 525 84 66, of per e-mail naar brussels.drug_safety@roche.com.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Vraag voor verdere informatie

Indien u vragen hebt over het gebruik van Zelboraf[®] kunt u contact opnemen met N.V. Roche S.A., rechtstreeks te bereiken via het telefoonnummer +32 (0) 2 525 82 99.

Hoogachtend,



Dr. Hans Warrinnier
Medical Director