



## COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

### **▼ ZELBORAF® (VEMURAFENIB): POTENCIACIÓN DE LA TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO**

Madrid, 19 de Octubre de 2015

F. Hoffmann-La Roche Ltd, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea comunicarle la siguiente información de seguridad en relación con el medicamento Zelboraf (vemurafenib):

#### ***Resumen***

- **Se han notificado casos graves (algunos con desenlace mortal) de lesiones en pacientes tratados con radioterapia ya sea antes, durante o después de la administración de Zelboraf®.**
- **En la mayoría de los casos se produjeron reacciones dermatológicas si bien algunos de los pacientes sufrió afectación visceral.**
- **Zelboraf debe usarse con precaución cuando se administre antes, durante o tras tratamiento radioterápico.**

#### ***Información adicional sobre este asunto de seguridad***

Zelboraf ® (vemurafenib) está indicado para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

Se ha llevado a cabo un análisis de las reacciones adversas relacionadas con la radiación, notificadas con el uso de vemurafenib. Tras dicho análisis se ha concluido que vemurafenib puede potenciar la toxicidad del tratamiento radioterápico.

Esta conclusión se basa en el análisis de 20\* casos de lesiones producidas por radiación (8 casos de reacción dermatológica a la radiación y 12 casos de sensibilización a la misma). En los 20 casos se consideró que la naturaleza y severidad de las reacciones producidas había sido peor a lo esperado si se tiene en cuenta la tolerancia normal del tejido a la radiación terapéutica.

La incidencia de lesiones relacionadas con la radiación observadas en ensayos clínicos Fase III y Fase IV de vemurafenib fue del 5,2% y del 6% respectivamente (IC 1.71-11.74, 3.14 – 10.25). En la mayoría de estos casos, los pacientes recibieron regímenes de radioterapia iguales o superiores a 2Gy/día.

\*No se dispone de información sobre la exposición en pacientes tratados a la vez con Zelboraf y radioterapia.

- **Reacción dermatológica a la radiación**

En los 8 casos en los que se desarrolló reacción dermatológica a la radiación se produjo una inflamación aguda limitada a la zona previamente irradiada, desencadenada por la administración de Zelboraf  $\geq 7$  días después de haber finalizado el tratamiento radioterápico. Cinco de los 8 casos (62%) afectaron a la piel mientras que los casos restantes afectaron al pulmón (n=2), y a la vejiga urinaria (n=1).

El espectro de reacciones cutáneas comprendió la aparición de eritema, hiperqueratosis, eczema, vesículas y lesiones ulcerosas. En los pacientes con reacciones cutáneas, el intervalo de tiempo medio transcurrido entre el final de la radioterapia y el inicio del tratamiento con Zelboraf fue de 31 días (intervalo de 21-42). Para las reacciones no cutáneas, este intervalo fue de 26 y 28 días para los casos de la afectación pulmonar y de 1460 días para el caso de la afectación de la vejiga urinaria. El tiempo medio de aparición de reacciones cutáneas a la radiación después de administrar la dosis inicial de Zelboraf fue de 12 días (intervalo de 7-21 días); 24 días para neumonitis; y 1 día para cistitis.

- **Sensibilización a la radiación**

En los 12 casos de este tipo se produjo una potenciación de las reacciones a la radiación. Dicha potenciación se puso de manifiesto tras observar la mayor gravedad de las reacciones producidas en comparación con lo que sería esperable tras aplicar una radiación local. En 9 de los 12 casos tuvo lugar afectación de la piel, en 3 del esófago, y en los dos casos restantes, en uno hubo afectación del hígado y en el otro del recto.

Se estima que la naturaleza tanto de la sensibilización como de la reacción dermatológica es similar.

En todos los casos, a excepción de en uno, se administró Zelboraf con radiación, bien concomitantemente o bien en los tres días posteriores al tratamiento radioterápico. En los casos en los que se dispone de esta información, el tiempo de aparición de la reacción después del inicio de la radioterapia o del tratamiento con Zelboraf osciló entre 3 y 27 días (media = 10 días, mediana = 8,5 días).

Hubo 3 casos con desenlace mortal: uno de ellos fue el de un paciente que desarrolló necrosis hepática por radiación 10 semanas después de haber recibido 20 Gy de radiación fraccionada sobre la columna torácica durante el tratamiento con Zelboraf®. Los otros dos casos fueron pacientes que desarrollaron esofagitis por radiación. En uno se notificó un empeoramiento de esofagitis grado 1 a grado 4, 10 días después de que el paciente iniciara el tratamiento con Zelboraf; la información del otro caso es limitada.

La ficha técnica se actualizará para incluir esta nueva información de seguridad.

### ***Notificación de sospechas de reacciones adversas***

Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de Tarjeta Amarilla. Estas notificaciones también podrán realizarse on-

line en la página web de la AEMPS a través del siguiente enlace: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

Adicionalmente, también puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma, teléfono: 913248183, correo electrónico: [madrid.drug\\_safety@roche.com](mailto:madrid.drug_safety@roche.com)

- ▼ Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sus reacciones adversas lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

***Datos de contacto***

En caso de duda relacionada con el uso de Zelboraf®, póngase en contacto con:

Dr. Juan Francisco Parra (médico responsable de Zelboraf)

Tel. 913248100

Email: [juan\\_francisco.parra@roche.com](mailto:juan_francisco.parra@roche.com)

Sin otro particular, aprovechamos la ocasión para enviarles un cordial saludo.

Dra Annarita Gabriele  
Directora Médico  
ROCHE FARMA S.A.