

NR. A13042/02.11.2015



CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
CABINET PREȘEDINTE

Calea Călărășilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București  
E-mail: cabinet\_președinte@casan.ro. Tel. 0372/309.270. Fax 0372/309.231

P9115/27.10.2015

Către,

Casa de Asigurări de Sănătate .....

În atenția,

Doamnei/Domnului Președinte - Director General

la no. indicat  
Comp. S. si potare  
pe site  
Jss  
2 noi 2015

În conformitate cu adresa M.S. nr. 33404E/08.10.2015, înregistrată la C.N.A.S. – cu nr. P 9115/08.10.2015 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pentru informarea corpului medical cu privire la riscul de potentare a toxicității cauzate de iradiere asociat cu administrarea medicamentului **Zelboraf** (vemurafenib).

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „Zelboraf (vemurafenib) 240mg comprimate filmate. Informații actualizate despre potentarea toxicității cauzate de iradiere .”

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

PREȘEDINTE

Vasile Ciurchea

FCCV 3263 / 12.10.2015

Dr. Roxana Stroe

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1  
011478 București  
Tel.: +40-21.317.11.02 / 317.11.15  
Fax: +40-21.316.34.97 / 031.805.74.64

*Dr. Vasile Ciurchea*  
*12-3-2011*

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
SERVICIUL MEDICAL  
Nr. 3429  
Ziua 09 Luna 10 Anul 2015

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
INTRARE Nr. 33409 E  
IEȘIRE  
No. 09 Luna 10 Anul 2015  
No. 79115  
Ziua 8 Luna 10 Anul 2015

Către,  
**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**

**Domnului Președinte Dr. Vasile Ciurchea**

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency=EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Roche România S.R.L. pentru informarea corpului medical referitor la riscul de potențare a toxicității cauzate de iradiere asociat cu administrarea medicamentului Zelboraf (vemurafenib).

Compania farmaceutică Roche România S.R.L. a inițiat informarea profesioniștilor din domeniul sănătății prin intermediul unei scrisori „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, în legătură cu acest aspect.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în UE, are ca scop avertizarea corpului medical asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății, pe care o distribuie compania Roche România S.R.L. și a publicat pe web-site-ul agenției (www.anm.ro) aceeași informație la rubrica – Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția Farmaceutică și Dispozitive Medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

Șef Serviciu Farmacovigilență  
și managementul riscului

Dr. Roxana Stroe

*[Signature]*

PREȘEDINTE  
Dr. *Marius ȘABU*  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

*licență informare*  
*[Signature]*

SERVICIUL  
CONTENCIOS  
ADMINISTRATIV



▼ **Zelboraf 240 mg comprimate filmate (vemurafenib)**  
**Informații actualizate despre potențarea toxicității cauzate de iradiere**

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

Compania farmaceutică F. Hoffmann-La Roche Ltd. (denumită în continuare Roche), prin reprezentanța sa locală Roche România S.R.L., dorește să vă informeze în legătură cu următoarele aspecte de siguranță asociate tratamentului cu medicamentul Zelboraf:

**Rezumat**

- La pacienții tratați cu radioterapie înaintea, în timpul sau ulterior tratamentului cu medicamentul Zelboraf, au fost raportate leziuni severe de iradiere, inclusiv cazuri letale.
- În general, afectarea s-a limitat la nivel cutanat, însă în unele cazuri au fost implicate și organele interne.
- Medicamentul Zelboraf trebuie utilizat cu prudență atunci când este administrat înaintea, în timpul sau ulterior curelor de radioterapie.

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM).

**Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective**

O analiză a profilului de siguranță care a examinat evenimentele adverse asociate radioterapiei, raportate la pacienții tratați cu vemurafenib, a concluzionat faptul că potențarea toxicității cauzate de radioterapie constituie o reacție adversă indusă de vemurafenib. Această concluzie se bazează pe studiul a 20<sup>1</sup> de cazuri de leziuni de iradiere, catalogate drept reactivare a leziunilor post-iradiere (n=8 cazuri), respectiv sensibilizare la iradiere (n=12 cazuri). Natura și gravitatea reacțiilor în toate cele 20 de cazuri au depășit estimările privind gradul de toleranță al țesutului cutanat la radioterapie. Incidența leziunilor asociate radioterapiei observate în studiile clinice de fază III și fază IV cu vemurafenib a fost de 5,2%, respectiv 6 % (II 1,71-11,74, 3,14-10,25). În majoritatea cazurilor, pacienții au fost expuși unor doze de radioterapie de minimum 2 Gy/zi.

- \* **Reactivarea leziunilor post-iradiere**

---

<sup>1</sup> Nu sunt disponibile informații privind expunerea la pacienții tratați concomitent cu Zelboraf și radioterapie.

Cele 8 cazuri de reactivare post-iradiere au fost caracterizate prin inflamație acută limitată la nivelul zonei iradiate, declanșată de administrarea de Zelboraf la  $\geq 7$  zile după finalizarea radioterapiei. În 5 din cele 8 cazuri (62%) a fost afectat țesutul cutanat, iar în restul cazurilor a fost afectat plămânul (n=2), respectiv vezica urinară (n=1). Reacțiile cutanate au fost variate, incluzând eritem, leziuni hiperkeratozice, eczematoase, veziculare și ulcerative. La pacienții cu reacții cutanate, durata medie de timp dintre încheierea radioterapiei și inițierea tratamentului cu Zelboraf a fost de 31 de zile (interval 21-42); în cazul reacțiilor necutanate, intervalul a fost de 26 și 28 de zile pentru afectarea pulmonară și de 1460 zile pentru afectarea la nivelul vezicii urinare. Durata medie de timp până la apariția reacției de reactivare după administrarea dozei inițiale de Zelboraf este de 12 zile (interval 7-21 zile) pentru leziunile cutanate, 24 zile pentru pneumonie și 1 zi pentru cistită.

#### • Sensibilizare la iradiere

Cele 12 cazuri de sensibilizare la iradiere au arătat potențarea reacției induse de radioterapie, evidențiată printr-o gravitate mai mare decât cea așteptată a leziunilor locale de iradiere. Din cele 12 cazuri, 9 evenimente au implicat țesutul cutanat, 3 evenimente esofagul, 1 eveniment țesutul hepatic și 1 eveniment rectul. Caracteristicile sensibilizării cutanate la iradiere sunt similare reacțiilor cutanate de reactivare post-iradiere. Cu excepția unui caz, tratamentul a fost administrat concomitent cu radioterapia sau în interval de 3 zile după încheierea radioterapiei. În cazurile raportate, intervalul de timp până la apariția reacției după inițierea radioterapiei sau a tratamentului cu Zelboraf a a fost cuprins între 3 și 27 zile (valoare medie = 10 zile, mediană = 8,5 zile).

Au existat 3 cazuri letale: unul dintre cazuri privește un pacient care a dezvoltat necroză hepatică de iradiere la 10 săptămâni după primirea unui regim fracționat de radioterapie în doză de 20 Gy la nivelul coloanei vertebrale toracice, în timp ce urma tratament cu Zelboraf. Celelalte două cazuri au fost reprezentate de pacienți care au dezvoltat esofagită de iradiere, la unul dintre aceștia fiind raportată agravarea esofagitei de la gradul 1 la gradul 4, în interval de 10 zile după începerea tratamentului cu Zelboraf. Informațiile referitoare la celălalt caz de esofagită cu rezultat letal sunt limitate.

Informațiile despre medicament vor fi actualizate pentru a include datele referitoare la riscul de potențare a toxicității induse de iradiere.

Medicamentul Zelboraf este indicat pentru tratamentul melanomului inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600.

#### *Apel la raportarea de reacții adverse*

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Zelboraf (vemurafenib), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente", disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

**Centrul Național de Farmacovigilență**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

011478 - București, România



fax: +4 021 316 34 97

tel: + 4 0757 117 259

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**ROCHE ROMÂNIA S.R.L.**

Piața Presei Libere, Nr. 3-5

Clădirea City Gate – Turnul de Sud

Departamentul Medical, etaj 6, Sector 1

013702 - București, România

Recepție: +4021 206 47 01/02/03

Fax: +4021 206 47 00

e-mail: [romania.drug\\_safety@roche.com](mailto:romania.drug_safety@roche.com)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

***Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață***

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentului Zelboraf (vemurafenib), vă rugăm să contactați Departamentul Medical al Companiei ROCHE ROMÂNIA S.R.L.:

Dr. Mihaela Dusciuc

Drug Safety Manager

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

Piața Presei Libere, Nr. 3-5

Clădirea City Gate – Turnul de Sud

Departamentul Medical, etaj 6, Sector 1

013702 - București, România

Telefon direct: +40 21 206 47 48

Recepție: +4021 206 47 01/02/03

Fax: +4037 200 32 90

Email: [romania.medinfo@roche.com](mailto:romania.medinfo@roche.com)

Cu stimă,

Dr. Marius Ursa

Director Medical

Roche România S.R.L.