



Assunto: Informação de segurança aos profissionais de saúde sobre risco de hepatotoxicidade com o uso concomitante de Zelboraf® (vemurafenibe) e Yervoy® (ipilimumabe).

São Paulo, 16 de maio de 2013.

Prezado(a) Doutor(a),

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

Resumo

- Elevações de transaminases graves (>5 x ULN) foram reportadas em 6 de cada 10 pacientes que receberam Zelboraf® com ipilimumabe em um estudo clínico fase I.
- Elevações de bilirrubina também foram reportadas em 4 de cada 6 pacientes que apresentaram elevações de transaminases, variando de moderada (>1.5 x ULN) a grave (3 x ULN).
- Estes resultados indicam que a administração concomitante de Zelboraf® e ipilimumabe pode gerar comprometimento hepático.
- Zelboraf® é aprovado em monoterapia para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutação BRAF V600E, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA. O uso concomitante de Zelboraf® e ipilimumabe não é recomendado.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e o Centro de Vigilância Sanitária Estadual de São Paulo – CVS-SP serão notificados quanto à divulgação desta informação.

Informações adicionais sobre a segurança do medicamento

A segurança e a tolerabilidade da administração concomitante de Zelboraf® e ipilimumabe foram avaliadas em pacientes com melanoma metastático, recrutados para um estudo clínico fase I, de dois braços. O primeiro grupo recebeu as doses máximas aprovadas dos dois medicamentos, iniciando monoterapia com Zelboraf® (960 mg, duas vezes ao dia) durante 1 mês, seguida de 4 infusões de ipilimumabe (3 mg/kg, a cada 3

semanas) + Zelboraf[®], duas vezes ao dia. Quatro de cada 6 pacientes do primeiro grupo apresentaram elevações de transaminases graves, entre a segunda e a quinta semana depois de receberem as primeiras infusões de ipilimumabe associado a Zelboraf[®]. O segundo grupo, constituído de 6 pacientes, recebeu uma dose menor de Zelboraf[®] (720 mg, duas vezes ao dia) + dose máxima de ipilimumabe. Dos quatro primeiros pacientes deste grupo, 2 desenvolveram elevações de transaminases graves (>3 x ULN) dentro das 2 a 3 primeiras semanas após terem iniciado ipilimumabe. Além do aumento das transaminases observado entre os 6 pacientes, 4 deles tiveram elevação de bilirrubina total: 3 pacientes com aumento moderado (>1.5 x ULN) e 1 paciente com aumento grave (>3 x ULN). Todos os pacientes com elevação de transaminases, bilirrubina ou ambos, mantiveram-se assintomáticos. Estes resultados foram revertidos dentro de um curto período de tempo (4-20 dias), após descontinuação do(s) medicamento(s) do estudo, redução de dose, ou em alguns casos, com a administração de corticoesteróides. O recrutamento de pacientes foi fechado para este estudo.

A frequência (60%) de episódios de aumento de transaminases observada com o tratamento concomitante foi maior do que o esperado para o tratamento com as drogas em monoterapia (ipilimumabe 2 %; Zelboraf[®] 2.67%).

O mecanismo da ocorrência de hepatotoxicidade permanece desconhecido.

Esta informação está sendo disseminada para a comunidade médica com o objetivo de alertá-la sobre o risco da administração concomitante de Zelboraf[®] e ipilimumabe.



Notificações

A Roche monitora a segurança de seus produtos através de sua área de Farmacovigilância. Você pode nos ajudar no controle da segurança de Zelboraf® (vemurafenibe) através da notificação de reações adversas por meio do 0800-77-20-292 e e-mail: brasil.farmacovigilancia@roche.com. Por favor, nos forneça o máximo de informações possíveis, incluindo histórico médico e qualquer medicamento concomitante, incluindo data dos tratamentos.

Estamos à sua disposição para qualquer esclarecimento.

Atenciosamente,

Dr. Maurício Silva de Lima

Diretor Médico

Dra. Michelle França

Líder Médica