



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

16.08.2013 № 024-939/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Зелбораф

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо представительства компании «Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд» о возможном риске, связанном с применением лекарственного препарата Зелбораф (вемурафениб).

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко



Перевод

Re: важная информация о риске прогрессирования злокачественных новообразований, а также появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (синдром DRESS) на фоне применения препарата «Зелбораф» (вемурафениб).

Уважаемые специалисты здравоохранения,

Компания F. Hoffmann-La Roche Ltd. хотела бы представить вашему вниманию следующую информацию:

Резюме

Прогрессирование злокачественных новообразований, ассоциированных с мутацией RAS

- Препарат «Зелбораф» может стать причиной прогрессирования онкологических заболеваний, ассоциированных с мутацией RAS
- Зелбораф следует применять с осторожностью у пациентов с ранее перенесенными или сопутствующими онкологическими заболеваниями, ассоциированными с мутациями RAS.

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (синдром DRESS)

- Зарегистрированы сообщения о случаях появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (синдром DRESS) на фоне применения препарата «Зелбораф»
- При выявлении синдрома DRESS терапию препаратом «Зелбораф» следует отменить.

Дополнительная информация о данных рисках приведена далее по тексту.

Текст письма согласован с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

Дополнительные сведения и рекомендации по рассматриваемой проблеме безопасности препарата

• **Риск прогрессирования злокачественных новообразований, ассоциированных с мутацией RAS**

- Этот риск выявлен при рассмотрении сообщения из литературного источника¹, в котором речь шла о 76-летнем пациенте мужского пола с меланомой IV стадии. Ускоренное прогрессирование ранее выявленной хронической миеломоноцитарной лейкемии, ассоциированной с мутацией NRAS, было выявлено вскоре после начала курса лечения препаратом «Зелбораф». Отмечено, что Зелбораф не только способствовал регрессии меланомы, но и вызывал пролиферацию лейкоэмических клеток, причем последний эффект зависел от дозы и был обратимым. Пролиферативное действие препарата «Зелбораф» на лейкоэмические клетки, связанные с мутацией NRAS, также наблюдалось *in vitro* и коррелировало с усилением передачи сигнала с помощью киназ ERK. Полученные данные позволяют предположить, что препарат способствовал парадоксальной активации передачи сигнала с участием киназ ERK в популяции лейкоэмических клеток при мутации RAS, что в дальнейшем привело к их пролиферации. После отмены препарата «Зелбораф» пролиферативный эффект исчезал. Причинно-следственная связь применения препарата с прогрессированием хронической миеломоноцитарной лейкемии подтверждена многочисленными экспериментами с отменой и возобновлением терапии, а также существованием положительной связи «доза-реакция», биологического обоснования, подтверждающих экспериментальных данных и аналогичных результатов при использовании доклинических моделей. Препарат «Зелбораф» следует применять с осторожностью у пациентов с ранее перенесенными или сопутствующими онкологическими заболеваниями ассоциированными с мутацией RAS.

• **Риск появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (синдром DRESS)**

Синдром DRESS – тяжелая реакция гиперчувствительности, для которой характерны такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, лимфаденопатия,

¹ Callahan MK, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2316-21.

гематологические нарушения (эозинофилия, атипичные лимфоциты) и поражение внутренних органов (печень, почки). Данная патология развивается в течение 2-6 недель после начала применения препарата. Клинические проявления синдрома DRESS очень разнообразны, в связи с чем диагностика этого заболевания требует определенной доли сомнения и адекватной медицинской оценки. Существование синдрома DRESS можно предположить в том случае, если у пациента, получающего терапию на протяжении 2-6 недель, появились следующие признаки и симптомы: кореподобная или диффузная, сливающаяся и инфильтративная сыпь; лихорадка, отек лица и увеличение лимфатических узлов. К возможным гематологическим нарушениям относится эозинофилия $>700/\text{мкл}$ и/или атипичный лимфоцитоз. Кроме того, у пациента могут быть выявлены такие патологии внутренних органов, как несоответствие норме уровня печеночных ферментов (повышение активности трансаминаз), почечная недостаточность, интерстициальная пневмония и/или плевральный выпот и миокардит. Несмотря на то, что поражение внутренних органов обычно не проявляется какими-либо симптомами, возможны и тяжелые патологии. С целью устранения подобных явлений следует отменить терапию препаратом «Зелбораф» и назначить поддерживающее лечение.

В зарегистрированных сообщениях о развитии синдрома DRESS на фоне применения препарата «Зелбораф» упоминалось о сыпи, эозинофилии и системных проявлениях (например, лихорадка, лимфаденопатия, повышение уровня трансаминаз и почечная недостаточность). Период до выявления данного синдрома, как правило, составлял от 7 до 25 дней. Случаев с летальным исходом не было. Большинство пациентов прекратило лечение препаратом «Зелбораф», причем некоторые из них впоследствии получали системные стероиды, что привело к улучшению состояния или полному устранению симптомов. При выявлении синдрома DRESS терапию препаратом «Зелбораф» следует отменить.

Компания Roche тесно сотрудничает с регуляторными органами при внесении новой информации в инструкцию по применению препарата.

Препарат «Зелбораф» показан к применению при неоперабельной или метастатической меланоме с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в виде монотерапии. Данное показание подано на рассмотрение Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Контактная информация для сообщений о нежелательных явлениях

Специалистам здравоохранения следует сообщать обо всех случаях нежелательных явлений, предположительно связанных с применением препарата «Зелбораф», в соответствии с действующим законодательством.

Такие сообщения вы можете передать в компанию Roche по телефону 8(495)229-29-99 (офис) или по электронной почте moscow.ds@roche.com, а также непосредственно в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по телефону 8(499)578-01-31, в виде заполненной карты-извещения (http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezопасности_ls/2956) или по почте (109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1).

Контактная информация компании

Просим обращаться в Представительство компании Roche в том случае, если у вас возникнут вопросы по применению препарата «Зелбораф» по телефону 8(495)229-29-99 (офис) или по электронной почте moscow.ds@roche.com.

С уважением,

F. Hoffmann-La Roche Ltd.