



Costa Rica, Febrero 2014

**Advertencia importante sobre fármacos: Riesgo de lesión hepática reportada con Zelboraf® (vemurafenib)**

Estimado Profesional de la Salud

F. Hoffmann-La Roche S.A. desea informarle de lo siguiente sobre el producto Zelboraf, está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable positivo para la mutación BRAFV600.

***Resumen***

- Se han notificado casos de lesiones hepáticas, algunos graves, con Zelboraf.
- Se recuerda a los médicos que receten Zelboraf que deben controlar la concentración de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento, y mensualmente durante el tratamiento o como se indique clínicamente.
- La lesión hepática debe manejarse, ya sea reduciendo la dosis de Zelboraf, suspendiendo el medicamento temporalmente o de forma permanente, como lo indica el actual inserto de Zelboraf (Guía para la modificación de dosis en casos de eventos adversos).

Esta información se ha comunicado a la autoridad nacional competente.

A continuación en esta carta se brinda más información sobre dicho riesgo.

***Información adicional sobre el problema de seguridad y recomendaciones al respecto***

Se han reportado casos de lesión hepática en el tratamiento con Zelboraf. Según un análisis de las reacciones adversas relacionadas con el hígado que se han notificado con el uso de Zelboraf, se identificaron 63 casos —de una cifra calculada de 20.000 pacientes tratados— que habían sufrido una lesión hepática inducida por fármacos de acuerdo con los criterios bioquímicos clínicos de esta afección desarrollados por un grupo internacional de trabajo formado por expertos en lesiones

hepáticas inducidas por fármacos<sup>1</sup>, donde se definen dichas lesiones como cualquiera que cumpla una de las siguientes condiciones:

- Superior o equivalente a cinco veces el Límite Normal Más Alto (ULN) de alanina-aminotransferasa (ALT).
- Superior o equivalente al doble de ULN de la fosfatasa alcalina (ALP) (Particularmente si está acompañado de incrementos en las concentraciones de 5'-nucleotidasas o  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa, siempre y cuando no exista alguna patología ósea que incremente el nivel de ALP)
- Superior o equivalente al triple en la concentración de ALT y una elevación simultánea de la bilirrubina que exceda 2 X ULN.

Ninguno de los 63 casos de lesión hepática tuvo un desenlace mortal. Se notificaron dos casos graves (según el índice de gravedad de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos creado por el mismo grupo de expertos), ambos registrados como insuficiencia hepática. En lo que se refiere al desenlace notificado de estos casos de lesión hepática grave, uno se resolvió por completo al suspender la administración de Zelboraf, mientras que sobre el desenlace del segundo caso no se dispone de información en este momento.

Estos datos caracterizan más detalladamente el riesgo de hepatotoxicidad como lesión hepática en comparación con lo que actualmente se indica en el prospecto de Zelboraf: “alteraciones analíticas de la función hepática”. Se recuerda a los médicos que receten Zelboraf que deben controlar la concentración de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento, y durante el tratamiento se realizarán controles mensuales o según se considere adecuado desde el punto de vista clínico. Ante una lesión hepática, se reducirá la dosis, se interrumpirá temporalmente la administración o se suspenderá definitivamente el tratamiento con Zelboraf, tal como se indica en la nota orientativa sobre las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas de la actual ficha técnica de Zelboraf.

Roche está trabajando para actualizar la información sobre el producto a fin de reflejar el riesgo de lesión hepática.

### ***Más información***

Si tiene preguntas o requiere información adicional sobre el uso de Zelboraf<sup>®</sup>, por favor contactar [cac.medical\\_info@roche.com](mailto:cac.medical_info@roche.com)

---

<sup>1</sup> Aithal, GP, *et al.* Case definition and phenotype standardization in drug induced liver injury. Clin Pharm Ther. Junio de 2011; 89(6):806-15

***Solicitud de reporte***

Los profesionales en salud deberán reportar cualquier evento adverso serio que se sospeche esté asociado con el uso de Zelboraf de acuerdo con los requisitos nacionales de reporte. Además, se encuentran disponibles el correo electrónico [cac.farmacovigilancia@roche.com](mailto:cac.farmacovigilancia@roche.com) para reportar al Departamento de Farmacovigilancia cualquier evento adverso.

***Punto de contacto en la Compañía***

De tener usted cualquier pregunta o de requerir información adicional en relación con el uso de Zelboraf (vemurafenib) por favor siéntase libre de contactar a: [cac.medical\\_info@roche.com](mailto:cac.medical_info@roche.com)

Sinceramente,



Roche Servicios, S. A.

***En caso de dudas o de requerir mayor información sobre el uso de Zelboraf®, por favor contacte a:***  
[cac.medical\\_info@roche.com](mailto:cac.medical_info@roche.com)

***Para reportar un evento adverso de Zelboraf®, o cualquier otro producto de Roche, por favor contacte a:***  
[cac.farmacovigilancia@roche.com](mailto:cac.farmacovigilancia@roche.com)