



DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ
AKTUALIZOVANÉ INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNOSTI LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU AVASTIN® (BEVACIZUMAB) POUŽITÉHO V KOMBINACI SE
SUNITINIB MALÁTEM

Vážená paní doktorko,

Vážený pane doktore,

Souhrn

Společnost Roche by Vás ráda informovala o nových důležitých poznatcích ve vztahu k bezpečnosti podávání léčivého přípravku AVASTIN® (bevacizumab) v kombinaci se sunitinib malátem. Tyto informace se týkají nežádoucích příhod, které se objevily ve studii fáze I kombinující Avastin u nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny s eskalovanou dávkou sunitinib malátu. Tato studie byla organizována a sponzorována lékaři – výzkumníky (investigator-sponsored study). U 5 z 12 nemocných, kteří dostávali nejvyšší dávku sunitinib malátu (50 mg jednou denně) se objevily laboratorní nálezy odpovídající mikroangiopatické hemolytické anemii (MAHA).

K dnešnímu datu nejsou k dispozici dostatečné údaje, ze kterých by bylo možno vyvodit jasné závěry vztahující se k bezpečnosti použití kombinace Avastinu se sunitinib malátem. Prosíme, povšimněte si, že Avastin není schválen pro použití v kombinaci se sunitinib malátem v žádné indikaci.

Sdělení těchto poznatků osobám předepisujícím Avastin – specialistům v onkologii – bylo schváleno Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou (EMA).

Další informace týkající se bezpečnosti

Bezpečnost a maximální tolerovaná dávka (MTD) sunitinibu malátu v kombinaci s bevacizumabem byla stanovena u nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny ve studii fáze I, která zkoumala 3 kohorty používající fixní dávku Avastinu 10 mg/kg podávaného intravenózně každé 2 týdny a eskalovanou dávkou sunitinibu malátu (25 mg, 37,5 mg a 50 mg) per os denně, podávaného čtyři týdny s následnou 2 týdenní pauzou.

K dnešnímu datu bylo ve studii léčeno celkem 25 nemocných a 12 z nich byla použita nejvyšší dávka sunitinibu. U 5 z 12 nemocných v této kohortě se objevily laboratorní nálezy odpovídající mikroangiopatické hemolytické anemii (MAHA). U žádného z nemocných, kteří byli v kohortě s nižší dávkou sunitinibu malátu nebyla MAHA zjištěna. MAHA je podskupinou hemolytické anemie, která je způsobena trombotickými lézemi mikrokapilár i jinými mechanickými příčinami a je

spojena s trombocytopenií a fragmentací červených krvinek. Diagnostikovat ji lze mikroskopicky pomocí schistocytů na krevním nátěru, které provází další abnormality jako vzestup LDH a snížení hladiny serového haptoglobinu.

Dva z 5 případů byly hodnoceny jako závažné, doprovázené přítomností dalších nežádoucích příhod, jakými jsou trombocytopenie, anémie, retikulocytóza, snížení hladiny haptoglobinu v séru, mírné zvýšení sérového kreatininu, závažná hypertenze, syndrom reverzibilní zadní leukocefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome - RPLS) a proteinurie. Nález popsaný u těchto dvou případů byly po vysazení obou léků reverzibilní bez dalších zásahů.

Výše uvedená informace vedla k ukončení studie fáze II, sponzorované společností Genentech, která zkoumala u nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny sunitinib v dávce 50 mg s nebo bez podání Avastinu v podobném dávkovacím schématu. Předběžným hodnocením této studie byly zjištěny dva další případy MAHA, které byly podobné výše zmíněným popisům.

V jiné studii fáze I s eskalací dávky, sponzorované NCI (National Cancer Institute) a kombinující sunitinib s Avastinem u různých typů nádorů nebyly ke dnešnímu dni známky MAHA hlášeny.

Rovněž nebyl ke dnešnímu dni hlášen žádný výskyt MAHA ve dvou dalších studiích, které jsou sponzorovány společností Genentech a které zkoumají tuto kombinaci přidanou k chemoterapii u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem a karcinomem prsu. Nicméně tyto 2 studie Genentech, které používaly odlišné dávkovací schéma, než je uvedeno u studií výše zmíněných (plná dávka Avastinu a eskalovaná dávka sunitinibu až do 37,5mg), byly také skončeny z důvodu nízké tolerance schématu primárně z důvodu myelosuprese, únavy a komplikací v zažívacím ústrojí (např. průjmů, nechutenství, dehydratace, stomatitidy).

Avastin není schválen pro použití v kombinaci se sunitinibem pro žádný chorobný stav.

AVASTIN je v současnosti schválen pro použití v kombinacích

- **s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů v léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo konečníku**
- **s paklitaxelem pro léčbu první linie nemocných s metastazujícím karcinomem prsu**
- **s chemoterapií na bázi platiny pro léčbu první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk**
- **s interferonem alfa-2a pro léčbu první linie nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny**

Pro vaši informaci přikládáme aktuální Souhrn informací léčivého přípravku AVASTIN.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Prosíme, aby všichni zdravotničtí pracovníci hlásili podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky, které mohou mít souvislost s užíváním léčivého přípravku Avastin, Státnímu

ústavu pro kontrolu léčiv na formuláři CIOMS (ke stažení na www.sukl.cz), který je možné zasílat jak poštou na adresu SÚKL, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, tak elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz, nebo faxem na 272 185 816. Je také možné využít elektronický formulář pro hlášení nežádoucích účinků, který je dostupný na webové stránce SÚKL. Nežádoucí účinky přípravku Avastin můžete hlásit také firmě Roche na tel. č.+420 602298181.

Pro další informace či případné dotazy týkající se bezpečnosti podání v souvislosti s používáním Avastinu se, prosím, spojte s některým z následujících zástupců Roche s.r.o.:

MUDr. Michaela Bahníková, Medical Manager, tel. č. +420 220382186

MUDr. František Nový, Medical Manager, tel. č. +420 220382163

MUDr. Lucie Otčenášková, Pharmacovigilance Manager, tel. č. +420 220382159

S pozdravem