

Dr. NN
Sykehus
Adresse
Postnr og poststed

Deres ref.:

Vår ref.: BS

d.d.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON I FORBINDELSE MED SAMTIDIG BRUK AV AVASTIN OG SUNITINIBMALEAT

Oppsummering

- Roche vil herved informere deg om viktig ny sikkerhetsinformasjon i forbindelse med kombinert bruk av AVASTIN (bevacizumab) og sunitinibmaleat. Vi gjør oppmerksom på at Avastin ikke er godkjent for bruk i kombinasjon med sunitinibmaleat ved noen indikasjon. Vi har pr dags dato ikke tilstrekkelig klinisk dokumentasjon til å kunne trekke en sikker konklusjon om sikkerheten ved kombinasjon av Avastin og sunitinibmaleat.
- Denne informasjonen gjelder bivirkninger som ble observert i en utprøver-initiert ”dose-finnende” fase I-studie hvor Avastin ble kombinert med økende doser sunitinibmaleat hos pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom (mRCC). Fem av 12 pasienter med høyeste dose-nivå av sunitinibmaleat (50 mg en gang daglig) hadde laboratoriefunn i samsvar med mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA).
- Roche har avtalt med Statens legemiddelverk at denne informasjonen skal kommuniseres til spesialister innen onkologi, kreftavdelinger, sykehusapotek og RELIS.

Ytterligere informasjon om sikkerhetsfunnet

Sikkerhet og maksimum tolererte dose (MTD) for sunitinibmaleat i kombinasjon med bevacizumab ble undersøkt hos pasienter med mRCC i en fase 1-studie hvor 3 kohorter med fast dose Avastin 10 mg/kg gitt iv hver andre uke ble kombinert med økende perorale doser sunitinib inkludert 25 mg, 37,5 mg og 50 mg daglig etter skjemaet 4 uker på behandling / 2 uker av behandling.

Hittil har totalt 25 pasienter blitt behandlet i denne studien, og 12 pasienter har fått høyeste dosenivå av sunitinib. Fem av disse 12 pasientene i denne kohorten hadde laboratoriefunn i samsvar med mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA). Ingen pasienter i kohortene med lavere dosering av sunitinib er diagnostisert med MAHA. MAHA er en undergruppe av hemolytisk anemi forårsaket av bl.a. trombotiske lesjoner i mikrovaskulatur og andre mekaniske årsaker, og er

assosiert med trombocytopeni og fragmentering av røde blodlegemer. Dette diagnostiseres ved påvisning av schistocytter i blodutstryk sammen med andre unormale laboratoriefunn som økt LDH og redusert serum haptoglobin.

To av de fem tilfellene ble ansett som alvorlige med tilleggsvirkninger som trombocytopeni, anemi, retikulocytose, redusert serum haptoglobin, moderat økning i serum kreatinin, alvorlig hypertensjon, reversibelt posterior leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), og proteinuri. Funnene i disse to tilfellene ble reversert i løpet av tre uker etter seponering av begge legemidler uten ytterligere intervensjon.

Informasjonen beskrevet over førte til at en Genentech-sponset fase II studie med sunitinib 50 mg med eller uten Avastin i et liknende doseringsskjema ved 1. linje behandling av mRCC ble stanset. En foreløpig granskning av denne studien identifiserte to nye tilfeller av MAHA lik de som er beskrevet over.

I en annen ”dose-finnende” fase 1, NCI-sponset studie med sunitinib i kombinasjon med Avastin ved flere forskjellige tumortyper, har MAHA så langt ikke vært rapportert.

Tilsvarende har MAHA så langt ikke vært rapportert i to andre Genentech-sponsede studier med denne kombinasjonen i tillegg til kjemoterapi ved NSCLC og brystkreft. Disse to Genentech-studiene, som hadde annet doseringsregime enn studiene beskrevet ovenfor (full dose Avastin og økende doser sunitinib opp til 37,5 mg) ble likevel stanset pga dårlig toleranse som hovedsaklig skyldtes myelosuppresjon, fatigue og gastrointestinale komplikasjoner (som diarré, anoreksi, dehydrering, stomatitt).

Avastin er ikke godkjent for bruk i kombinasjon med sunitinibmaleat ved noen sykdomstilstand.

Avastin er godkjent i kombinasjon med

- fluoropyrimidin-basert kjemoterapi for behandling av pasienter med metastaserende kolorektalcancer.
- paklitaxel som førstelinjebehandling ved metastatisk brystkreft.
- platina-basert kjemoterapi som førstelinjebehandling av pasienter med ikke-operabel avansert, metastatisk eller residiverende ikke-småcellet lungekreft unntatt de med hovedsaklig skvamøs cellehistologi.
- interferon alfa-2a er indisert som førstelinjebehandling hos pasienter med framskreden og/eller metastatisk nyrecellecancer.

Godkjent preparatomtale er vedlagt til informasjon.

Rapportering av bivirkninger

Behandelende lege bør rapportere alle alvorlige bivirkninger som mistenkes i forbindelse med bruk av Avastin til RELIS i din helseregion. Meldeskjema kan lastes ned fra Legemiddelverkets hjemmeside (http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16921.aspx). Alternativt kan informasjonen rapporteres inn til Roche Norge på telefon 22 78 90 00/ 22 78 90 34. .

Kontakt medisinsk direktør Einar Wibe hos Roche Norge AS hvis du ønsker mer informasjon eller har spørsmål om MAHA i forbindelse med bruk av Avastin.

Med vennlig hilsen
ROCHE NORGE AS

Einar Wibe
Medisinsk direktør

Vedlegg:
Godkjent preparatomtale