



Wichtige zusätzliche Warnhinweise: Risiko von Blutungen und Rhabdomyolyse und neue Empfehlungen zu Dosisanpassungen bei Anwendung von Cotellic® (Cobimetinib) ▼

Grenzach-Wyhlen, den 21. April 2017

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

die Roche Pharma AG möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hiermit über zwei zusätzliche Warnhinweise und entsprechende Empfehlungen zu Dosisanpassungen für Cotellic informieren:

Schwere Blutungen

- Schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, wurden bei Patienten, die mit Cotellic in klinischen Studien und nach der Markteinführung behandelt wurden, berichtet.
- Die Behandlung mit Cotellic sollte bei Grad 3 oder Grad 4 Blutungsereignissen unterbrochen werden und nach Auftreten von Grad 4 Ereignissen oder zerebralen Blutungen, die auf Cotellic zurückgeführt werden, dauerhaft abgesetzt werden. Die Entscheidung für eine Wiederaufnahme der Behandlung nach Grad 3 Blutungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen. Sofern klinisch indiziert, kann die Gabe von Vemurafenib während einer Unterbrechung der Behandlung mit Cotellic fortgesetzt werden.
- Bei der Anwendung von Cotellic ist Vorsicht geboten bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Blutungen, wie Hirnmetastasen, und/oder bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das Blutungsrisiko erhöhen, wie eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen.

Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK)-Spiegel

- Über Rhabdomyolyse und CPK-Erhöhungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Cotellic in klinischen Studien und nach der Markteinführung behandelt wurden.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. [Bitte melden Sie Nebenwirkungen an grenzach.drug_safety@roche.com](mailto:grenzach.drug_safety@roche.com) oder per Fax +49 7624 14 3183.

- Vor Behandlungsbeginn sollten die Serum-CPK- und Kreatinin-Spiegel bestimmt und danach während der Behandlung monatlich bzw. wie klinisch indiziert kontrolliert werden. Bei erhöhten Serum-CPK-Spiegeln ist zu prüfen, ob Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse oder andere Ursachen vorliegen.
- Bei Auftreten asymptomatischer CPK-Erhöhungen von Grad ≤ 3 und Ausschluss einer Rhabdomyolyse ist keine Dosisanpassung von Cotellic erforderlich.
- Bei Auftreten einer Rhabdomyolyse, symptomatischen CPK-Erhöhungen oder asymptomatischen CPK-Erhöhungen von Grad 4 sollte die Behandlung mit Cotellic unterbrochen werden.
 - Wenn innerhalb von 4 Wochen keine Verbesserung erreicht werden kann, muss die Behandlung mit Cotellic dauerhaft abgesetzt werden.
 - Wenn sich der Schweregrad innerhalb von 4 Wochen um mindestens einen Grad verbessert hat, kann die Behandlung mit Cotellic unter engmaschiger Kontrolle mit einer um 20 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
 - Die Behandlung mit Vemurafenib kann fortgeführt werden, während die Dosierung von Cotellic angepasst wird.

Bitte besprechen Sie die möglichen Risiken einer Therapie mit Cotellic mit Ihren Patienten und – sofern zutreffend – mit deren Bezugspersonen.

Hintergrundinformationen zu Blutungsereignissen

Das Auftreten von Blutungen ist eine bekannte Nebenwirkung von Cotellic. Bei der Auswertung von Unbedenklichkeitsberichten für den Zeitraum nach der Markteinführung und den Daten laufender klinischer Studien wurden weitere schwere Blutungsereignisse bei Anwendung von Cotellic beobachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen bei einer geschätzten Gesamtzahl von 2.817 mit Cotellic behandelten Patienten insgesamt dreißig Fallberichte über schwere Blutungen vor. Dazu zählen auch intrakranielle Blutungen sowie gastrointestinale Hämorrhagien. In den meisten Fällen schwerer Blutungen hatten die betreffenden Patienten zusätzliche Risikofaktoren für Blutungen wie z. B. Metastasen im zentralen Nervensystem, gastrointestinale Vorerkrankungen und/oder Begleitmedikationen, die das Blutungsrisiko erhöhen, wie Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen.

Hintergrundinformationen zu Rhabdomyolyse und CPK-Erhöhungen

Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde erstmals bei jeweils einem Patienten aus den beiden Behandlungsarmen der Studie GO28141 (Cotellic plus Vemurafenib vs. Placebo plus Vemurafenib) berichtet. Seither wurde im Zeitraum nach der Markteinführung sowie in anderen laufenden klinischen Studien über weitere Fälle von Rhabdomyolyse berichtet.

Weiterführende Informationen

Cotellic ist für die Anwendung in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Roche möchte an die Bedeutung der Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Cotellic erinnern, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, Verdachtsfälle einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Cotellic umgehend an:

Roche Pharma AG
Abt. Arzneimittelsicherheit
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Fax: 07624/ 14 3183
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com

Alternativ kann die Information auch berichtet werden an:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
elektronisch über das Internet an
www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/
oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
oder per Fax: 0228/207 5207

Kontaktstelle des Unternehmens

Sollten Sie hierzu Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Cotellic® benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medizinische Information der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen unter der Telefonnummer 07624/14 2015 (Mo.-Fr. 9 - 18 Uhr) oder besuchen Sie die offizielle Roche Web-Adresse <http://www.roche.de/pharma/products/>.

Mit freundlichen Grüßen
Roche Pharma AG

i.V.
gez. Dr. Stefan Frings
Medizinischer Direktor

i.V.
gez. Dr. Rainer Heinsohn
Leiter Arzneimittelsicherheit, Stufenplanbeauftragter