

13.04.2017.

**Pismo zdravstvenim radnicima o važnim dodatnim upozorenjima o krvarenju i rabdomiolizi kod primjene lijeka Cotellic (kobimetinib), uključujući i nove preporuke za prilagodbu doze**

Poštovani,

U svojstvu zastupnika društva Roche Registration Ltd, koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Cotellic u promet u Republici Hrvatskoj, u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), ovim pismom Vas želimo obavijestiti o dvama dodatnim upozorenjima povezanim s primjenom lijeka Cotellic te odgovarajućim preporukama za prilagodbu doze:

**Teško krvarenje**

- U bolesnika koji su uzimali lijek Cotellic tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teškog krvarenja, uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje.
- Liječenje lijekom Cotellic mora se privremeno prekinuti u slučaju krvarenja 3. ili 4. stupnja i ne smije se ponovno započinjati nakon krvarenja 4. stupnja ili cerebralnog krvarenja koje se pripiše lijeku Cotellic. Pri razmatranju ponovnog uvođenja liječenja lijekom Cotellic nakon krvarenja 3. stupnja treba se voditi kliničkom prosudbom. Primjena vemurafeniba može se nastaviti kada se prekine liječenje lijekom Cotellic, ako je to klinički indicirano.
- Potreban je oprez kod primjene lijeka Cotellic u bolesnika s dodatnim rizičnim čimbenicima za krvarenje, kao što su moždane metastaze i/ili istodobna primjena lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja (kao što su antitrombocitni lijekovi i antikoagulansi).

**Rabdomioliza i povišenje vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK)**

- U bolesnika koji su uzimali lijek Cotellic tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi rabdomiolize i povišenja vrijednosti CPK-a.
- Vrijednosti CPK-a i kreatinina u serumu treba izmjeriti prije započinjanja liječenja, kako bi se utvrdile početne vrijednosti, a zatim pratiti jednom mjesečno tijekom liječenja ili sukladno kliničkoj indikaciji. Ako su vrijednosti CPK-a u serumu povišene, treba provjeriti postoje li znakovi i simptomi rabdomiolize ili drugih uzroka.
- U slučaju da se javi asimptomatsko povišenje vrijednosti CPK-a  $\leq 3$ . stupnja, a pritom se isključi rabdomioliza, nije potrebno prilagodavati dozu lijeka Cotellic.
- Liječenje lijekom Cotellic treba privremeno prekinuti u slučaju rabdomiolize, bilo kojeg simptomatskog povišenja vrijednosti CPK-a ili asimptomatskog povišenja vrijednosti CPK-a 4. stupnja:
- Ako se rabdomioliza ili povišenje vrijednosti CPK-a ne poboljšaju unutar 4 tjedna, liječenje lijekom Cotellic ne smije se ponovno započinjati.

- Ako se težina smanji za najmanje jedan stupanj unutar 4 tjedna, Cotellic se može ponovno uvesti uz poman nadzor bolesnika i u dozi smanjenoj za 20 mg.
- Primjena vemurafeniba može se nastaviti tijekom bilo koje prilagodbe doze lijeka Cotellic.

**Savjetujemo Vam da s bolesnicima i njihovim njegovateljima razgovarate o rizicima koji mogu biti povezani s primjenom lijeka Cotellic.**

#### ***Dodatne informacije***

Krvarenje je poznata nuspojava lijeka Cotellic. Analizom sigurnosnih izvješća iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet te kliničkih ispitivanja koja se trenutno provode otkriveni su dodatni slučajevi teškog krvarenja u bolesnika koji su primali lijek Cotellic. U trenutku provođenja analize među procijenjenih 2817 bolesnika izloženih lijeku Cotellic prijavljeno je ukupno 30 slučajeva teškog krvarenja. Ovi događaji uključuju intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje. U većini slučajeva teškog krvarenja u bolesnika su postojali dodatni rizični čimbenici za krvarenje, kao što su metastaze u središnjem živčanom sustavu, postojeći gastrointestinalni poremećaji i/ili istodobna primjena lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja, kao što su antitrombocitni lijekovi ili antikoagulansi.

Prvotno je prijavljen po jedan događaj rabdmiolize u svakoj od liječenih skupina u ispitivanju GO28141A (skupini koja je primala Cotellic plus vemurafenib te skupini koja je primala placebo plus vemurafenib). Od tada su, nakon stavljanja lijeka u promet te u drugim kliničkim ispitivanjima koja se trenutno provode, prijavljeni dodatni slučajevi rabdmiolize.

Cotellic je indiciran za primjenu u kombinaciji s vemurafenibom za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600.

#### ***Poziv na prijavljivanje nuspojava***

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija.

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.

- obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)), poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/488 41 10).

**Kontaktni podaci u Hrvatskoj**

Za dodatne informacije obratite se:

Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb

Tel. 01 4722 333

S poštovanjem,

U ime Roche Registration Ltd,

Roche d.o.o.



Zrinka Sulić Milišić, dr.med.

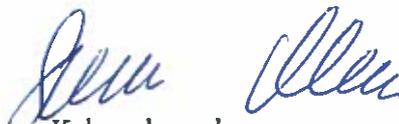
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju



Milorad Gošev, dr.med.

Generalni Direktor

**Roche d.o.o.**  
za trgovinu i usluge  
Ulica grada Vukovara 269a, Zagreb



Suzana Kober, dr.med.

Direktorica medicinskog odjela (prokurist)