

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG**

**Rechtstreekse mededeling aan de Gezondheidszorgbeoefenaars**

21 april 2017

**Belangrijke aanvullende waarschuwingen betreffende bloedingen en rabdomyolyse met Cotellic® (cobimetinib), inclusief nieuwe aanbevolen doseringsaanpassingen**

Geachte Apotheker,  
Geachte Dokter,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency), en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG), wenst Roche u te informeren over twee aanvullende waarschuwingen voor Cotellic, inclusief de geassocieerde aanbevolen doseringsaanpassingen.

**Ernstige bloeding**

- Ernstige bloedingen, waaronder intracraniale en maag-darmstelsel bloedingen, werden gemeld bij patiënten behandeld met Cotellic tijdens klinische studies en na het in de handel brengen.
- De behandeling met Cotellic moet worden onderbroken in het geval van graad 3 of 4 bloedingen en moet definitief worden gestaakt in het geval van graad 4 voorvallen of cerebrale bloedingen toegeschreven aan Cotellic. De beslissing over het al dan niet herstarten van de Cotellic-behandeling na graad 3 bloedingen moet gebaseerd zijn op een klinische beoordeling. De dosering van vemurafenib kan worden voortgezet als de Cotellic-behandeling wordt onderbroken, indien klinisch geïndiceerd.
- Voorzichtigheid met Cotellic is geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor bloedingen, zoals hersenmetastasen en/of bij patiënten waarbij gelijktijdig geneesmiddelen worden gebruikt die het risico op bloedingen verhogen (waaronder antiaggregantia of anticoagulantia).

**Rabdomyolyse en verhoogde creatinefosfokinase (CPK)**

- Rabdomyolyse en verhoogde CPK werden gemeld bij patiënten behandeld met Cotellic tijdens klinische studies en na het in de handel brengen.
- Serum CPK en creatinewaarden moeten worden bepaald voor aanvang van de behandeling om baselinewaarden vast te stellen en moeten vervolgens maandelijks



worden gecontroleerd gedurende de behandeling, of zoals klinisch geïndiceerd. Als serum CPK is verhoogd, controleer dan op tekenen en symptomen van rabdomyolyse of andere oorzaken.

- Als een graad  $\leq 3$  asymptomatisch verhoogde CPK optreedt en rabdomyolyse werd uitgesloten, hoeft de Cotellic-dosering niet te worden aangepast.
- Cotellic-behandeling moet worden onderbroken indien rabdomyolyse, gelijk welke symptomatische CPK verhoging, of graad 4 asymptomatische CPK verhoging optreedt.
  - Indien er geen verbetering optreedt binnen 4 weken, mag Cotellic-behandeling niet hervat worden.
  - Als de ernst binnen 4 weken met minstens één graad verbetert, dan kan Cotellic worden hervat met een dosisverlaging van 20 mg, en onder nauwlettende controle.
  - De dosering van vemurafenib kan worden voortgezet ongeacht de aanpassing van de Cotellic-dosering.

**U wordt geadviseerd om de risico's die gepaard kunnen gaan met een Cotellic-behandeling met uw patiënten en hun verzorgers te bespreken.**

#### ***Achtergrondinformatie over bloedingen***

Bloeding is een bekende bijwerking voor Cotellic. Een analyse van post-marketing veiligheidsrapporten en lopende klinische studies heeft bijkomende ernstige bloedingen geïdentificeerd in patiënten behandeld met Cotellic. Op het moment van de analyse, is er een totaal van dertig gevallen van ernstige bloedingen gemeld op een totaal van ongeveer 2817 patiënten die blootgesteld waren aan Cotellic. Voorvallen omvatten intracraniale en maag-darmstelsel bloedingen. In de meeste gevallen van ernstige bloedingen, hadden de patiënten bijkomende risicofactoren voor bloedingen, zoals metastasen van het centraal zenuwstelsel, reeds bestaande gastro-intestinale aandoeningen, en/of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhogen, zoals antiaggregantia of anticoagulantia.

#### ***Achtergrondinformatie over rabdomyolyse en verhoogde CPK***

Rabdomyolyse werd initieel gemeld in één patient per behandelingsarm in de studie GO28141 (Cotellic plus vemurafenib vs placebo plus vemurafenib). Sindsdien werden bijkomende gevallen van rabdomyolyse gemeld in de post-marketing setting en in andere lopende klinische studies.

#### ***Verdere informatie***



Cotellic is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met vemurafenib voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie.

#### *Melden van bijwerkingen*

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van cobimetinib (Cotellic) te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG - Afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per email naar [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Cotellic kunnen ook worden gemeld aan de afdeling farmacovigilantie van Roche per post naar het adres N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, 1070 Brussel, per telefoon op het nummer +32 (0) 2 525 82 99, per fax op het nummer +32 (0) 2 525 84 66, of per e-mail naar [brussels.drug\\_safety@roche.com](mailto:brussels.drug_safety@roche.com).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

#### *Vraag voor verdere informatie*

Indien u vragen hebt over het gebruik van Cotellic, gelieve met N.V. Roche S.A. contact op te nemen, via het telefoonnummer +32 (0) 2 525 82 99.

Hoogachtend,

Dr. Hans Warrinnier  
Medical Director

