



אוקטובר 2023

**Cotellic®**  
**Cobimetinib 20 mg**  
**Film coated tablets**

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ מבקשת להודיעכם על רישום התוויה נוספת לתכשיר קוטליק  
**כטיפול יחיד במבוגרים עם נאופלסמות היסטיוציטיות.**

להלן רשימת ההתוויות המלאה של התכשיר (ההתוויה החדשה מודגשת):

**Unresectable or Metastatic Melanoma**

Cotellic is indicated for use in combination with vemurafenib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1) .

**Histiocytic Neoplasms**

**Cotellic as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with histiocytic neoplasms.**

כפועל יוצא של עדכון ההתוויות העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר קוטליק עודכנו בסעיפים נוספים.  
למידע מלא יש לעיין בעלונים המצורפים להודעה זו.

בהודעה זו מצוינים רק עדכונים מהותיים ועדכונים אשר מהווים חמרה.

**הסבר:**

טקסט עם קו תחתי מציין טקסט שהוסף לעלון.

ברצוננו להדגיש כי קיימת תוכנית לניהול סיכונים עבור התכשיר Cotellic®.  
מטרת התוכנית הנה להנגיש את המידע הבטיחותי החשוב ביותר לצוות הרפואי ולמטופל.  
התוכנית כוללת חוברת מידע לצוות רפואי וכרטיס מידע מיוחד לצרכן המופיע במאגר התרופות שבאתר  
משרד הבריאות.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-  
די פנייה לבעל הרישום: רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ, ת.ד. 6391, הוד השרון 4524079 טלפון 09-  
9737777. כתובתנו באינטרנט: [www.roche.co.il](http://www.roche.co.il).

ב ב ר כ ה,

בתאור צפרי-חגג  
מחלקת רישום

לביא עמי-עד  
רוקח ממונה

## עדכונים מהותיים בעלון לרופא

### בסעיף 4.8 Undesirable effects עודכן המידע הבא:

[...]

#### Histiocytic Neoplasms

The safety of Cotellic was evaluated in Study ML29733, a single-center single-arm trial in patients with histiocytic neoplasms (see section 5.1). In Study ML29733, 26 patients with histiocytic neoplasms received Cotellic 60 mg once daily for 21 days on, then 7 days off, in a 28-day treatment cycle. The median treatment duration was 10.7 months. Table 4 presents adverse reactions in at least 15% of patients reported with histiocytic neoplasms treated with Cotellic. Table 5 presents laboratory abnormalities of grades  $\geq 3$  reported in patients with histiocytic neoplasms treated Cotellic.

In Study ML29733, 4 patients (15%) receiving Cotellic experienced an adverse reaction that resulted in permanent discontinuation of Cotellic. One patient discontinued due to worsening of underlying dyspnea and hypoxia; one patient discontinued due to retinal vascular disorder; one patient discontinued due to hyponatremia; and the other patient discontinued due to pneumonia.

**Table 4 Incidence of Adverse Reactions Reported Occurring in  $\geq 15\%$  (All Grades) or Any Percentage (Grade  $\geq 3$ ) in Patients with Histiocytic Neoplasms Treated with Cotellic in Study ML29733**

<u>Body Systems</u> <u>Adverse reactions</u>	<u>All Grades* (%)</u> <u>(n=26)</u>	<u>Grades <math>\geq 3</math>* (%)</u> <u>(n=26)</u>
<b><u>GASTROINTESTINAL DISORDERS</u></b>		
<u>Diarrhea</u>	<u>62</u>	<u>8</u>
<u>Nausea</u>	<u>46</u>	<u>0</u>
<u>Dyspepsia<sup>1</sup></u>	<u>27</u>	<u>0</u>
<u>Vomiting</u>	<u>27</u>	<u>0</u>
<u>Dry Mouth</u>	<u>15</u>	<u>0</u>
<u>Oral pain<sup>2</sup></u>	<u>15</u>	<u>0</u>
<b><u>GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION</u></b>		
<b><u>SITE CONDITIONS</u></b>		
<u>Fatigue<sup>3</sup></u>	<u>42</u>	<u>0</u>
<u>Edema<sup>4</sup></u>	<u>42</u>	<u>4</u>
<u>Pain</u>	<u>15</u>	<u>0</u>
<b><u>INFECTIONS AND INFESTATIONS</u></b>		
<u>Infections<sup>5</sup></u>	<u>62</u>	<u>23</u>
<u>Urinary tract infection</u>	<u>23</u>	<u>8</u>
<u>Pulmonary infections<sup>6</sup></u>	<u>19</u>	<u>12</u>
<b><u>INJURY, POISONING AND PROCEDURAL</u></b>		
<b><u>COMPLICATIONS</u></b>		
<u>Fall</u>	<u>15</u>	<u>4</u>
<b><u>INVESTIGATIONS</u></b>		
<u>Decreased Ejection Fraction</u>	<u>19</u>	<u>12</u>
<b><u>RENAL AND URINARY</u></b>		
<u>Acute kidney injury</u>	<u>15</u>	<u>12</u>
<b><u>RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL</u></b>		
<b><u>DISORDERS</u></b>		
<u>Dyspnea</u>	<u>27</u>	<u>15</u>
<u>Cough</u>	<u>15</u>	<u>0</u>
<b><u>SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS</u></b>		
<u>Acneiform dermatitis</u>	<u>65</u>	<u>0</u>
<u>Dry skin</u>	<u>31</u>	<u>0</u>

<u>Maculo-papular rash</u>	<u>31</u>	<u>0</u>
<u>Pruritus</u>	<u>31</u>	<u>4</u>
<b><u>VASCULAR DISORDERS</u></b>		
<u>Hemorrhage<sup>7</sup></u>	<u>19</u>	<u>0</u>
<u>Hypertension</u>	<u>15</u>	<u>4</u>

\* NCI CTCAE v4.0.

1 Gastritis, and gastroesophageal reflux disease.

2 Oral dysesthesia and oropharyngeal pain.

3 Malaise

4 Facial edema, edema genital, edema peripheral, periorbital edema, and lymphoedema.

5 Influenza like illness, mucosal infection, paronychia, pharyngitis, pneumonia, bronchitis, sepsis, sinusitis, skin infection, tooth infection, upper respiratory tract infection., and urinary tract infection.

6 Pneumonia and bronchitis.

7 Epistaxis, contusion, purpura, hematoma, and rectal hemorrhage.

The following clinically relevant adverse reactions (all grades) of Cotellic were reported with <15% incidence in Study ML29733:

Eye disorders: Vision blurred (12%), retinal vascular disorder (4%) and retinopathy (4%).

Gastrointestinal disorders: Stomatitis (12%)

Nervous system disorders: Headache (12%)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: Hypoxia (12%), pulmonary edema (4%), and respiratory failure (8%).

**Table 5 Incidence of Grade ≥3 Laboratory Abnormalities Occurring in Patients with Histiocytic Neoplasms Treated with Cotellic in Study ML29733\***

	<b><u>Grades 3–4<sup>a</sup></u></b> <b><u>%</u></b>
<b><u>Chemistry</u></b>	
<u>Increased blood creatine phosphokinase</u>	<u>27</u>
<u>Hyponatremia</u>	<u>18</u>
<u>Hypokalemia</u>	<u>12</u>
<u>Increased blood creatinine</u>	<u>9</u>
<u>Increased AST</u>	<u>9</u>
<u>Hypocalcemia</u>	<u>9</u>
<u>Increased ALT</u>	<u>5</u>
<b><u>Hematology</u></b>	
<u>Lymphopenia</u>	<u>27</u>
<u>Leukopenia</u>	<u>9</u>
<u>Anemia</u>	<u>8</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>5</u>

AST - aspartate aminotransferase, ALT - alanine aminotransferase

\*All the percentages are based on the number of patients who had a baseline result and at least one on-study laboratory test.

<sup>a</sup>NCI CTCAE v4.0

Description of selected adverse reactions

*Haemorrhage*

[...]

In Study ML29733, in patients with histiocytic neoplasms, 19% of patients experienced haemorrhage events (all were of grade 1 severity).

*Blood creatine phosphokinase increase*

[...]

In Study ML29733, in patients with histiocytic neoplasms, 27% of patients experienced grade 2 CPK elevation and 27% of patients experienced grade 3-4 CPK elevation.

## **עדכונים מהותיים בעלון לצרכן**

**בסעיף 4 תופעות לוואי עודכן המידע הבא:**

[...]

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):

[...]

- פריחה בעור עם אזורים שטוחים שעברו שינוי צבע או בליטות מוגבהות כמו אקנה (אדומות ומלאות מוגלה) בפנים, קרקפת, חזה או גב עליון;
- זיהום כלשהו
- עייפות
- נפיחות בזרועות, רגליים או כפות רגליים או כל חלק אחר בגופך
- קלקול קיבה או צרבת
- זיהום בדרכי השתן
- בעיות בריאות

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד משתמש אחד מתוך עשרה):

[...]

- ירידה ברמות הזרחן, הסיידן, האשלגן או הנתרן (הנראית בבדיקות דם);
- עליה ברמת קריאטינין בדם.