



מאי 2019

Cotellic®

קוטליק

Cobimetinib 20 mg

Film coated tablets

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,
חברת רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ מבקשת להודיעכם על מספר עדכונים שבוצעו בעלון
לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר.

בהודעה זו מצוינים רק עדכונים מהותיים ועדכונים אשר מהווים החמרה.

ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

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.

הסבר:

טקסט עם קו תחתי מצוין טקסט שהוסף לעלון.
טקסט עם קו חוצה מצוין טקסט שהוסר מן העלון.

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן כפי שנשלחו למשרד הבריאות.

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. עדכון המידע הבטיחותי בהודעה זו יוטמע בהתאם גם בתוכנית לניהול סיכונים.

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

ב ב ר כ ה ,

בת אל מלכה כהן
רוקחת ממונה

אביטל ויסברוט
מחלקת רישום

עדכונים מהותיים בעלון לרופא

בסעיף **4.2 Posology and method of administration** עודכן המידע הבא:

[...]

Dose modification advice for haemorrhage

Grade 4 events or cerebral haemorrhage: Cotellic treatment should be interrupted. Cotellic treatment should be permanently discontinued for haemorrhage events attributed to Cotellic.

Grade 3 events: Cotellic treatment should be interrupted during evaluation to avoid any potential contribution to the event. There is no data on the effectiveness of Cotellic dose modification for haemorrhage events. Clinical judgment should be applied when considering restarting Cotellic treatment. Vemurafenib dosing can be continued when Cotellic treatment is interrupted, if clinically indicated.

[...]

Dose modification advice for rhabdomyolysis and Creatine phosphokinase (CPK) elevations

Rhabdomyolysis or symptomatic CPK elevations

Cotellic treatment should be interrupted. If rhabdomyolysis or symptomatic CPK elevations do not improve within 4 weeks, Cotellic treatment should be permanently discontinued. If severity is improved by at least one grade within 4 weeks, Cotellic could be restarted at a dose reduced by 20 mg, if clinically indicated. Patients should be closely monitored. Vemurafenib dosing can be continued when Cotellic treatment is modified.

Asymptomatic CPK elevations

Grade 4: Cotellic treatment should be interrupted. If CPK elevations do not improve to Grade ≤ 3 within 4 weeks following dose interruption, Cotellic treatment should be permanently discontinued.

If CPK improves to Grade ≤ 3 within 4 weeks, Cotellic could be restarted, if clinically indicated, at a dose reduced by 20 mg and the patient should be closely monitored.

Vemurafenib dosing can be continued when Cotellic treatment is modified.

Grade ≤ 3 : After rhabdomyolysis has been ruled out, Cotellic dosing does not need to be modified.

Creatine phosphokinase (CPK) elevations

Cotellic dosing does not need to be modified or interrupted to manage asymptomatic CPK elevations

[...]

Hepatic impairment

No dose adjustment is recommended in patients with hepatic impairment. Patients with severe hepatic impairment may have increased plasma concentrations of unbound cobimetinib compared to patients with normal hepatic function (see section 5.2). Liver laboratory abnormalities can occur with Cotellic and caution should be used in patients with any degree of hepatic impairment (see section 4.4).

~~The safety and efficacy of Cotellic has not been established in patients with hepatic impairment (see section 5.2). There are no pharmacokinetic data in patients with moderate or severe hepatic impairment. Cotellic should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment.~~

[...]

בסעיף 4.4 Special warnings and precautions for use עודכן המידע הבא:

[...]

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events can occur (see section 4.8).

Caution should be used in patients with additional risk factors for bleeding, such as brain metastases, and/or in patients that use concomitant medications that increase the risk of bleeding (including antiplatelet or anticoagulant therapy). For management of haemorrhage please see section 4.2.

[...]

Rhabdomyolysis and CPK elevations

Rhabdomyolysis has been reported in patients receiving Cotellic (see section 4.8).

If rhabdomyolysis is diagnosed, Cotellic treatment should be interrupted and CPK levels and other symptoms monitored until resolution. Depending on the severity of rhabdomyolysis, dose reduction or treatment discontinuation may be required (see section 4.2).

Grade 3 and 4 CPK elevations, including asymptomatic elevations over baseline, also occurred in patients receiving Cotellic with vemurafenib in clinical trials (see section 4.8). The median time to first occurrence of Grade 3 or 4 CPK elevations was 16 days (range: 11 days to 10 months); the median time to complete resolution was 16 days (range: 2 days to 15 months).

Serum CPK and creatinine levels should be measured before initiation of treatment, to establish baseline values, and then monitored monthly during treatment, or as clinically indicated. If serum CPK is elevated, check for signs and symptoms of rhabdomyolysis or other causes. Depending on the severity of symptoms or CPK elevation; treatment interruption, dose reduction or treatment discontinuation may be required (see section 4.2).

[...]

Drug-drug interactions: CYP3A inhibitors

Concurrent use of strong CYP3A inhibitors during treatment with Cotellic should be avoided. Caution should be exercised if a moderate CYP3A inhibitor is co-administered with Cotellic. If concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor is unavoidable, patients should be carefully monitored for safety and dose modifications applied if clinically indicated (see Table 1 in section 4.2).

[...]

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of בסעיף interaction עודכן המידע הבא:

[...]

Strong CYP3A inhibitors (see section 4.4.): Avoid concurrent use of strong CYP3A inhibitors during treatment with cobimetinib. Strong CYP3A inhibitors include, but are not limited to ritonavir, cobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, posaconazole, nefazodone and grapefruit juice. If concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, patients should be carefully monitored for safety. For strong CYP3A inhibitors used short-term (7 days or less), consider interrupting cobimetinib therapy during the duration of inhibitor use.

Moderate CYP3A inhibitors (see section 4.4.): Caution should be exercised if cobimetinib is co-administered with moderate CYP3A inhibitors. Moderate CYP3A inhibitors include, but are not limited to, amiodarone, erythromycin, fluconazole, miconazole, diltiazem, verapamil, delavirdine, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. When cobimetinib is co-administered with a moderate CYP3A inhibitor, patients should be carefully monitored for safety.

Mild CYP3A inhibitors: Cobimetinib can be co-administered with mild inhibitors of CYP3A without dose adjustment.

[...]

4.6 Fertility, pregnancy and lactation בסעיף עודכן המידע הבא:

[...]

Fertility

There are no data in humans for cobimetinib. In animals, no fertility studies have been performed, but adverse effects were seen on female reproductive organs (see section 5.3). The clinical relevance of this is unknown.

4.8 Undesirable effects בסעיף עודכן המידע הבא:

[...]

Table 3 Adverse drug reactions in patients treated with Cotellic in combination with vemurafenib in Study GO28141[^]

Musculoskeletal and connective tissue disorders : Rhabdomyolysis was added as Uncommon Adverse drug reaction

*For the full list of Adverse drug reactions, please see Cotellic® prescribing information.

[...]

Description of selected adverse reactions

Haemorrhage

Bleeding events have been reported more frequently in the Cotellic plus vemurafenib arm than in the placebo plus vemurafenib arm (all types and Grades: 13% vs 7%). The median time to first onset was 6.1 months in the Cotellic plus vemurafenib arm.

~~Higher frequencies in the Cotellic plus vemurafenib arm were observed for cerebral haemorrhage (1% vs 0%), gastrointestinal tract haemorrhage (4% vs 1%), reproductive system haemorrhage (2% vs ≤ 1%) and haematuria (3% vs 1%).~~

The majority of events were Grade 1 or 2 and non-serious. Most events resolved with no change in Cotellic dose. Major haemorrhagic events (including intracranial and gastrointestinal tract haemorrhage) were reported in the post-marketing setting. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, treat as clinically indicated (see section 4.2 and 4.4).

~~The majority of events were Grade 1 or 2 and non-serious (12% of patients in the Cotellic plus vemurafenib arm vs 7% patients in the placebo plus vemurafenib arm). Grade 3-4 events were experienced by 1% of patients in each arm. The median time to first onset was 4.4 months (range 0.0 to 12.7 months) in the Cotellic plus vemurafenib arm.~~

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in the post-marketing setting. Signs or symptoms of rhabdomyolysis warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated, along with Cotellic dose modification or discontinuation according to the severity of the adverse reaction (see section 4.2 and 4.4).

[...]

בסעיף **5.2 Pharmacokinetic properties** עודכן המידע הבא:

[...]

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of cobimetinib were evaluated in 6 subjects with mild hepatic impairment (Child Pugh A), 6 subjects with moderate hepatic impairment (Child Pugh B), 6 subjects with severe hepatic impairment (Child Pugh C) and 10 healthy subjects. Systemic total cobimetinib exposures after a single dose were similar in subjects with mild or moderate hepatic impairment compared to healthy subjects, while subjects with severe hepatic impairment had lower total cobimetinib exposures (AUC_{0-∞} geometric mean ratio of 0.69 compared to healthy subjects) which is not considered to be clinically significant. Unbound cobimetinib exposures were similar between subjects with mild and moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function while subjects with severe hepatic impairment had approximately 2-fold higher exposures (see section 4.2).

No pharmacokinetic data in subjects with hepatic impairment are available.

[...]

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף 2. לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בקוטליק, ספר לרופא אם יש לך:

- דימום או שהנך נוטל תרופות אשר עלולות לגרום לדימום
- בעיה בעיניים
- בעיות בלב
- בעיות בכבד
- בעיות בשרירים

אם מצבים רפואיים אלה חלים עליך (או שאינך בטוח) פנה לרופא שלך, לפני התחלת הטיפול בקוטליק.

דימום

קוטליק יכולה לגרום דימום חמור, בייחוד במוח או בקיבה (ראה סעיף 4 – "תופעות לוואי", בחלק הדו בדימום חמור). ספר מיד לרופא אם יש לך דימום לא רגיל או אחד מהתסמינים הבאים: כאבי ראש, סחרחורת, הרגשת חולשה, דם בצואה או צואה שחורה והקאת דם.

[...]

בעיות בשרירים

קוטליק יכולה לגרום לרמות גבוהות של קריאטיין פוספוקינאז, אנזים שנמצא בעיקר בשריר, בלב ובמוח. מצב זה יכול להיות סימן לפגיעה בשריר (רבדומיוליזיס) (ראה סעיף 4 – "תופעות לוואי", בחלק הדו בבעיות בשרירים). הרופא המטפל יפנה אותך לבצע בדיקות דם על מנת לנטר מצב זה. ספר מיד לרופא המטפל אם יש לך אחד מהתסמינים הבאים: כאבים בשרירים, התכווצויות שרירים, חולשה, שתן בצבע כהה או אדום.

[...]

בסעיף 4. תופעות לוואי עודכן המידע הבא:

[...]

תופעות לוואי חמורות

יש לפנות מיד לרופא אם אתה מבחין בתופעות הלוואי הרשומות מטה או אם הן מחמירות במהלך הטיפול:

- **דימום חמור** (תופעות לוואי שכיחות אשר עלולות להשפיע על עד משתמש אחד מתוך עשרה). קוטליק יכולה לגרום דימום חמור, בייחוד במוח או בקיבה. כתלות באיזור הדימום, תסמינים עלולים לכלול:
 - כאבי ראש, סחרחורת או חולשה
 - הקאת דם
 - כאבי בטן
 - צואה בצבע אדום או שחור

[...]

- **בעיות בשרירים** (תופעות לוואי לא שכיחות אשר עלולות להשפיע על עד משתמש אחד מתוך מאה). קוטליק יכולה לגרום לפירוק שרירים (רבדומיוליזיס). התסמינים עלולים לכלול:
 - כאבי שרירים
 - התכווצויות שרירים וחולשת שרירים
 - שתן בצבע כהה או אדום

[...]

* יש לעיין בעלון לצרכן לקבלת רשימת כלל תופעות הלוואי בתכשיר קוטליק.