



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d. Universitätskliniken

Datum: 25.04.2017  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über zusätzliche Warnhinweise zum Risiko von Blutungen und Rhabdomyolyse bei der Anwendung von Cotellic (Cobimetinib) und neue Empfehlungen zur Dosisanpassung**

**Cotellic 20mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/15/1048/001

Wirksamer Bestandteil: Cobimetinib

**Zulassungsinhaber:** Roche

Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

**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.
- Beim Auftreten von Grad 3 oder Grad 4 Blutungsereignissen sollte die Behandlung mit Cotellic unterbrochen werden und darf nach Auftreten von Grad 4 Ereignissen oder zerebralen Blutungen, die auf Cotellic zurückzuführen sind, nicht wieder aufgenommen werden. Die Entscheidung für eine Wiederaufnahme der Behandlung nach Grad 3 Blutungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen. Sofern indiziert, kann die Behandlung mit Vemurafenib bei einer Unterbrechung der Cotellic-Therapie fortgeführt werden.



- Cotellic sollte bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Blutungen, wie Hirnmetastasen, und/oder bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das Blutungsrisiko erhöhen, wie z.B. Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen, mit Vorsicht angewendet werden.

### **Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK)-Spiegel**

- Rhabdomyolyse und CPK-Erhöhungen wurden bei Patienten, die mit Cotellic in klinischen Studien und nach der Markteinführung behandelt wurden, berichtet.
- Vor Behandlungsbeginn sollten die Serum CPK- und Kreatinin-Spiegel bestimmt und während der Behandlung monatlich, oder wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden. Wenn ein erhöhter CPK-Spiegel gemessen wird, ist zu prüfen, ob Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse oder andere Ursachen vorliegen.
- Bei asymptomatischen CPK-Erhöhungen von Grad  $\leq 3$  **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 unabhängig von der Anpassung der Cotellic-Dosierung unverändert fortgeführt werden.

**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 Sicherheitsmeldungen für den Zeitraum nach der Markteinführung sowie von Daten aus laufenden klinischen Studien wurden darüber hinausgehende schwere Blutungsereignisse bei Patienten unter Cotellic beobachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen bei einer geschätzten Gesamtzahl von 2.817 mit Cotellic behandelten Patienten insgesamt dreißig Fallberichte über schwere Blutungen einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Hämorrhagien vor. Bei den meisten Patienten mit schweren Blutungen bestanden zusätzliche Risikofaktoren für Blutungen, wie z.B. Metastasen im Zentralnervensystem, gastrointestinale Vorerkrankungen und/oder Begleitmedikationen, die mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen (Thrombozytenaggregations-hemmer oder Antikoagulanzen).



**Hintergrundinformationen zu Rhabdomyolyse und CPK-Erhöhungen**

Erstmals wurde bei je einem Patienten aus den beiden Behandlungsarmen der Studie GO28141 (Cotellic plus Vemurafenib vs. Placebo plus Vemurafenib) das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Seither wurden in der Zeit nach der Markteinführung sowie in anderen laufenden klinischen Studien weitere Fälle von Rhabdomyolyse berichtet.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Cotellic dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 25.4.2017

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter <a href="http://www.basg.gv.at/amtssignatur">http://www.basg.gv.at/amtssignatur</a>.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	<p>Signaturwert</p>	<p>fhtiBgSklaWcriBitDrPmbnnGrw hnhhgGzPtmWBenGIWpiko0plvPhW iwl2r25dbsorgkp1p2WtsAur1 Bit0pmtlrgPeePtnblgluuwAS dW0t0Suba1A/5Pufw1TAAtmGdco05 AlrAe/SDB5DIssdScgBmfro//cd /Gfvl2gGBfTPH5riglrkcb00TSih</p>