



7 Ağustos 2017

**▼\* COTELLIC (KOBİMETİNİB) İLE İLGİLİ MEYDANA GELEN HEMORAJİ VE RABDOMİYOLİZ RİSKİNE İLİŞKİN ÖNEMLİ UYARILAR VE YENİ DOZ MODİFİKASYON ÖNERİLERİ**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Cotellic adlı ilaçla ilişkili iki ek uyarıyı ve doz modifikasyon önerilerini size bildirmektir.

Bu mektup, Roche Müstahzarları San. A.Ş. ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

**Özet**

***Şiddetli Hemoraji***

- Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında intrakraniyel ve gastrointestinal kanal kanamaları dahil olmak üzere Cotellic alan hastalarda **şiddetli hemoraji vakaları** bildirilmiştir.
- 3 veya 4. derece kanama olayları meydana gelmesi durumunda **Cotellic tedavisine ara verilmeli** ve Cotellic'e bağlı 4. derece olaylar veya serebral hemoraji meydana geldikten sonra **tedaviye tekrar başlanmamalıdır**. 3. derece kanamalardan sonra tedaviye tekrar başlanması düşünülürken klinik değerlendirme yapılmalıdır. Klinik olarak endike olan durumlarda, Cotellic tedavisine ara verildiği zaman vemurafenib dozuna devam edilebilir.
- Cotellic, beyin metastazları ve/veya kanama riskini artıran eşzamanlı ilaçlar (antiplatelet veya antikoagülan tedavi) gibi kanama için ek risk faktörleri taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

***Rabdomiyoliz ve Kreatinin Fosfokinaz (CPK) Yükselmeleri***

- Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında Cotellic alan hastalarda **rabdomiyoliz ve CPK yükselmeleri** bildirilmiştir.
- **Tedaviye başlanmadan önce** başlangıç serum CPK ve kreatinin düzeyleri ölçülmeli ve daha sonra **tedavi boyunca aylık olarak** veya klinik olarak gereken durumlarda takip edilmelidir. Serum CPK'nin yükselmesi durumunda, rabdomiyoliz belirti ve semptomları veya başka nedenler olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- $\leq 3$ . derece asemptomatik CPK yükselmesi meydana gelir ve rabdomiyoliz olasılık dışı bırakılırsa, Cotellic dozunun değiştirilmesi gerekmez.
- Rabdomiyoliz, herhangi bir semptomatik CPK yükselmesi veya 4. derece asemptomatik CPK yükselmesi meydana gelmesi durumunda **Cotellic tedavisine ara verilmelidir**.
  - Hastalar **4 hafta içinde iyileşme göstermezse, Cotellic tedavisine tekrar başlanmamalıdır**.
  - Şiddet 4 hafta içinde en az bir derece iyileşme gösterirse, **20 mg azaltılmış önceki dozla yakın takip altında Cotellic tedavisine tekrar başlanabilir**.



- o Cotellic dozunda yapılan değişiklikler esnasında vemurafenib dozuna devam edilebilir.

***Cotellic tedavisiyle ilişkili riskleri hastalar ve onların bakımından sorumlu kişilerle birlikte değerlendirmeniz önerilmektedir.***

### **Güvenlilik sorunu ile ilgili ayrıntılı bilgiler ve tavsiyeler**

COTELLIC'in, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılmadığı relaps veya metastatik BRAF V600 mutasyonu pozitif olan malign melanom hastalarında vemurafenib ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Progresyon sonrası, tek ajan veya başka tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılmaz. COTELLIC'in tek ajan olarak ilgili endikasyonda kullanımı uygun değildir.

Hemoraji, Cotellic'in bilinen advers ilaç reaksiyonlarından biridir. Pazarlama sonrası güvenlik bildirimleri ve devam eden klinik çalışmalara yönelik bir analizde Cotellic alan hastalarda şiddetli hemoraji olayları meydana geldiği tespit edilmiştir. Analiz zamanında Cotellic alan yaklaşık 2817 hastada toplam 30 şiddetli hemoraji vakası bildirilmiştir. Bu olaylar arasında intrakraniyal ve gastrointestinal kanal kanamaları yer almaktadır. Çoęu şiddetli hemoraji vakasında hastalarda merkezi sinir sistemi metastazı, önceden var olan gastrointestinal rahatsızlıklar ve/veya kanama riskini artıran eşzamanlı ilaç (antiplatelet veya antikoagülan tedavi) gibi kanama için ek risk faktörleri olduğu görülmüştür.

Rabdomiyoliz, başlangıçta çalışma G028141'deki her tedavi kolunda bir hastada bildirilmiştir (vemurafenibe karşı Cotellic ve vemurafenibe karşı plasebo). O tarihten itibaren, pazarlama sonrası ortamda ve diğer devam eden klinik çalışmalarda ek rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir.

### **Raporlama gereklilięi**

Cotellic adlı ilacı reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 312 218 30 00, 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.'ye (tel: 0212 366 92 59, e-posta: [zeynep.yardimci@roche.com](mailto:zeynep.yardimci@roche.com)) bildirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

ROCHE MÜSTAHZARLARI SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ

  
Dr. Otan Akın  
Medikal Direktör

  
Ecz. Zeynep Yardımcı  
Ürün Güvenliği Yöneticisi

\*▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır