



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de Santé

Avril 2017

Cotellic® (cobimetinib) : Mises en garde concernant les risques d'hémorragie et de rhabdomyolyse

Information destinée aux oncologues dermatologues, pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, le laboratoire Roche souhaite vous informer de deux nouvelles mises en garde concernant l'utilisation de Cotellic®, incluant des recommandations d'adaptations posologiques associées.

Cotellic® est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Risque d'hémorragie sévère

- Des événements hémorragiques sévères, y compris des hémorragies intracrâniennes et du tractus gastro-intestinal ont été rapportés chez des patients traités par Cotellic® dans les essais cliniques et depuis la commercialisation.
- En cas d'évènement hémorragique de grade 3 ou 4, le traitement par Cotellic® doit être interrompu.
 - Après une hémorragie de grade 4 ou une hémorragie cérébrale attribuée à Cotellic®, le traitement ne doit pas être repris.
 - Après une hémorragie de grade 3, la reprise du traitement par Cotellic® doit se baser sur une évaluation clinique.
 - Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi, si indiqué, en cas d'interruption du traitement par Cotellic®.
- Cotellic® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de saignements, tels que des métastases cérébrales, et/ou chez les patients qui utilisent des médicaments concomitants qui augmentent le risque hémorragique (notamment des antiagrégants plaquettaire ou des anticoagulants).

Risque de rhabdomyolyse et d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

- Des cas de rhabdomyolyse et d'élévation de la CPK ont été rapportés chez des patients traités par Cotellic® dans les essais cliniques et depuis la commercialisation.
- Les taux sériques de CPK et de créatinine doivent être mesurés avant le début du traitement afin d'établir des valeurs de référence, puis surveillés mensuellement au cours du traitement ou selon le contexte clinique. En cas d'élévation de la CPK sérique, les signes et les symptômes évocateurs d'une rhabdomyolyse ou d'autres causes doivent être recherchés.
- En cas d'élévation asymptomatique de la CPK de grade ≤ 3 et si une rhabdomyolyse est écartée, aucune adaptation posologique de Cotellic® n'est nécessaire.
- En cas de rhabdomyolyse, d'élévation symptomatique de la CPK ou d'élévation asymptomatique de la CPK de grade 4, le traitement par Cotellic® doit être interrompu.
 - S'il n'est pas noté d'amélioration dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic® ne doit pas être repris.
 - Si la sévérité s'améliore d'au moins un grade dans les 4 semaines, le traitement par Cotellic® peut être repris sous surveillance étroite à une dose réduite de 20 mg.
 - Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic®.

Il est conseillé de discuter des risques susceptibles d'être associés au traitement par Cotellic® avec les patients.

Rappel du contexte sur les événements hémorragiques

L'hémorragie est un effet indésirable connu de Cotellic®. Une analyse des données de tolérance post-commercialisation et des essais cliniques en cours a permis d'identifier de nouveaux événements hémorragiques sévères chez des patients traités par Cotellic®. Au moment de l'analyse, un total de trente cas d'hémorragie sévère ont été rapportés avec Cotellic® pour une population exposée estimée de 2 817 patients. Ces événements incluent des hémorragies intracrâniennes et du tractus gastro-intestinal. Dans la plupart des cas d'hémorragie sévère, les patients présentaient d'autres facteurs de risque de saignement, tels que des métastases du système nerveux central, des affections gastro-intestinales préexistantes, et/ou étaient traités par des médicaments concomitants qui majorent le risque hémorragique, notamment des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants.

Rappel du contexte sur la rhabdomyolyse et les élévations de la CPK

Un cas de rhabdomyolyse a été rapporté précédemment chez un patient dans chaque bras de traitement de l'étude GO28141 (Cotellic® plus vemurafenib *versus* placebo plus vemurafenib). Depuis, de nouveaux cas de rhabdomyolyse ont été rapportés dans le cadre du suivi post-commercialisation et dans le cadre d'autres essais cliniques en cours.

Informations complémentaires

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : (<http://ansm.sante.fr>).

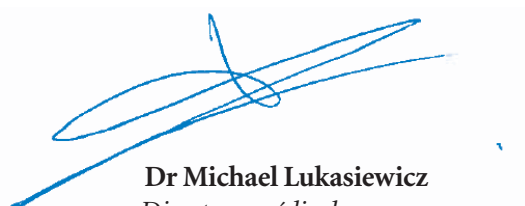
Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire associées à l'utilisation de Cotellic®, notre service d'Information Médicale se tient à votre disposition au numéro suivant : **01.47.61.47.61**

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.



Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable



Dr Michael Lukasiewicz
Directeur médical