Behandel- en controle schema voor Vemurafenib + Cobimetinib
NB behandeling en controle vindt in principe plaats volgens de in uw ziekenhuis gebruikelijke schema's. De details daarvan kunnen verschillen tussen de deelnemende ziekenhuizen. Globaal zal uw schema voor deelname aan deze studie er als volgt uit zien:

	Screening (≤28 dagen voor start behandeling)	Na screening, voor start	Dag 1 van elke kuur (1 kuur = 28 dagen)	Om de 2 kuren	Na beëindiging van studiedeelname (≤30 dagen na stop behandeling)
Controle door arts of verpleegkundige	X		X		X[6]
Lichamelijk onderzoek	X		X		
Bloedonderzoek	X		X		
Hartfilmpje (ECG)	X		X		
Hartfunctie onderzoek[1]	X[1]		(X[1])		
Tumor metingen[2]	X[2]			X[2]	
Tumor biopt[3]		X[3]			X[3]
Vemurafenib inname[4]			X[4]		
Cobimetinib inname[5]			X[5]		

1. Hartfunctie onderzoek: voor start van de behandeling, na 1 maand behandeling, en om de 3 kuren tijdens de behandeling, wordt uw hartfunctie gecontroleerd door middel van een MUGA scan of echocardiografie.
2. Tumormetingen (meestal door middel van CT of MRI scan): tijdens screening wordt een uitgangsmeting gedaan. Tijdens behandeling wordt aan het eind van elke 2 kuren een nieuwe tumormeting gedaan om te bepalen hoe uw tumor op de behandeling reageert. Als uw tumor na 3 van zulke metingen nog steeds goed op de behandeling lijkt te reageren, zal deze meting met iets langere tussenpozen plaatsvinden (om de 3 kuren).
3. Tumor biopt: als uit de screening blijkt dat u aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, wordt een tumorbiopt bij u afgenomen (zoals uitgelegd in de proefpersonen informatie brief). Dit is verplicht voor start van de behandeling. Soms vragen wij u na beëindiging van de behandeling nogmaals voor een tumor biopt; dit biopt is optioneel.
4. Vemurafenib behandeling: u neemt vemurafenib dagelijks, zie onderstaande bijsluiter voor meer details.
5. Cobimetinib behandeling: u neemt cobimetinib dagelijks gedurende 3 weken, waarna u 1 week geen cobimetinib inneemt ('cobimetinib pauze'). Zie onderstaande bijsluiter voor meer details.
6. Controle na beëindiging van de behandeling: binnen 30 dagen na het beëindigen van de studie behandeling nemen wij graag contact met u op om te horen hoe het met u gaat. Dit kan ook telefonisch.

De aanbevolen dosering Zelboraf is 960 mg tweemaal daags. De aanbevolen dosering Cotellic is 60 mg eenmaal daags. In bepaalde situaties kan uw arts een afwijkende dosering voorschrijven.

Bijsluiter VEMURAFENIB: informatie voor de gebruiker

Zelboraf 240 mg filmomhulde tabletten
Vemurafenib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zelboraf en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zelboraf en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zelboraf is een antikankergeneesmiddel dat de actieve stof vemurafenib bevat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een melanoom dat zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam of niet te verwijderen is door een operatie.

Het kan alleen gebruikt worden bij patiënten waarbij de kanker een verandering (mutatie) in het “BRAF-gen” heeft. Deze verandering kan geleid hebben tot de vorming van een melanoom.

Zelboraf richt zich op eiwitten die door dit veranderde gen gemaakt worden. Daarmee vertraagt of stopt het de ontwikkeling van uw kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Symptomen van allergische reacties kunnen zijn: zwelling van het gezicht, de lippen of de tong, ademhalingsproblemen, uitslag of het gevoel dat u flauwvalt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Allergische reacties

- **Bij het gebruik van Zelboraf kunnen allergische reacties optreden, die ernstig kunnen zijn.** Stop met het gebruik van Zelboraf en zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een allergische reactie hebt, zoals zwelling van het gezicht, de lippen of de tong, ademhalingsproblemen, uitslag of het gevoel dat u flauwvalt.

Ernstige huidreacties

- **Bij het gebruik van Zelboraf kunnen ernstige huidreacties optreden.** Stop met het gebruik van Zelboraf en zoek onmiddellijk medische hulp als u huiduitslag krijgt met een of meer van de volgende symptomen: blaren op uw huid, blaren of zweren in uw mond, vervelling van uw huid, koorts, roodheid of zwelling van uw gezicht, handen of voetzolen.

Voorgeschiedenis van kanker

- **Vertel het uw arts als u een andere vorm van kanker dan melanoom heeft gehad,** omdat Zelboraf de groei van bepaalde vormen van kanker kan veroorzaken.

Radiotherapiereacties

- **Vertel het uw arts als u radiotherapie heeft gehad of zal gaan krijgen,** omdat Zelboraf de bijwerkingen van radiotherapie kan verergeren.

Hartproblemen

- **Vertel het uw arts als u hartproblemen heeft. Bijvoorbeeld een verandering van de elektrische activiteit van uw hart die "verlenging van het QT-interval" wordt genoemd.** Uw arts zal onderzoeken of uw hart het goed doet. Dit zal uw arts voor en tijdens de behandeling met Zelboraf doen. Uw arts kan als dat nodig is beslissen om de behandeling tijdelijk te onderbreken of helemaal te stoppen.

Oogproblemen

- **Uw ogen moeten door uw arts gecontroleerd worden wanneer u Zelboraf gebruikt.** Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u tijdens de behandeling last krijgt van pijn aan uw oog, zwelling, roodheid, wazig zien of andere zichtveranderingen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselproblemen

- **Vertel het uw arts als u een ongebruikelijke verdikking ziet van uw handpalmen** samen met een verbuiging van de vingers naar binnen of een ongebruikelijke verdikking van uw voetzool die pijnlijk kan zijn

Huidcontroles voor, tijdens en na de behandeling

- **Overleg zo snel mogelijk met uw arts als u veranderingen van uw huid waarneemt tijdens de behandeling met dit middel**.
- Uw arts moet regelmatig uw huid controleren op een soort kanker die "plaveiselcelcarcinoom van de huid" genoemd wordt. Dit moet tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de behandeling gebeuren.
- Dit soort huidletsel komt doorgaans voor op huid die door de zon beschadigd is. Het letsel blijft doorgaans beperkt tot dezelfde plek en kan genezen worden door het operatief weg te halen.
- Als uw arts dit soort huidkanker vindt, zal hij/zij u hiervoor behandelen of u voor behandeling doorverwijzen naar een andere arts.
- Daarnaast zal uw arts uw hoofd, hals/nek, mond en lymfeklieren controleren en u zult

regelmatig een CT-scan ondergaan. Dit is een voorzorgsmaatregel voor het geval zich een plaveiselcelcarcinoom in uw lichaam ontwikkelt. Controle van de geslachtsdelen (vrouwen) en onderzoek van de anus worden eveneens aanbevolen voorafgaand aan de behandeling en aan het einde van uw behandeling.
- Mogelijk krijgt u tijdens het gebruik van Zelboraf een nieuw melanoom. Dit huidletsel wordt normaal gesproken verwijderd door middel van een operatie en patiënten kunnen de behandeling voortzetten. Controle van dit type huidletsel gebeurt op dezelfde manier als hierboven omschreven staat bij plaveiselcelcarcinoom van de huid.

Nier- of leverproblemen
- **Vertel het uw arts als u problemen met uw lever of nieren heeft.** Lever- of nierproblemen kunnen de werkzaamheid van Zelboraf beïnvloeden. Uw arts zal ook bloedonderzoek doen om uw lever- en nierfunctie te controleren voordat u start met het gebruik van Zelboraf en tijdens de behandeling.

Bescherming tegen de zon
- Als u Zelboraf gebruikt kunt u gevoeliger worden voor zonlicht. U kunt hierdoor ernstig verbranden. **Vermijd daarom direct zonlicht op uw huid tijdens de behandeling**.
- Wanneer u toch van plan bent de zon in te gaan:
  - draag kleding die uw huid beschermt. Ook voor uw hoofd, gezicht, armen en benen;
  - gebruik een lippenbalsem en een goede zonnebrandcrème (breedspectrum, minimaal factor 30 en elke 2 tot 3 uur opnieuw aanbrengen).
- Deze maatregelen zullen u helpen om u tegen zonnebrand te beschermen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Zelboraf wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. De effecten van Zelboraf bij mensen jonger dan 18 jaar zijn niet bekend

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Zelboraf nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker voordat u met dit middel begint. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is erg belangrijk omdat gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd het effect van een middel kan versterken of verzwakken.

Vertel het uw arts vooral als u de volgende middelen gebruikt:
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze invloed hebben op de manier waarop uw hart klopt:
  - geneesmiddelen tegen hartritmeproblemen (bijv. kinidine, amiodaron);
  - geneesmiddelen tegen depressie (bijv. amitriptyline, imipramine);
  - geneesmiddelen tegen bacteriële infecties (bijv. azitromycine, claritromycine);
  - geneesmiddelen tegen misselijkheid en braken (bijv. ondansetron, domperidon).
- Geneesmiddelen die vooral worden uitgescheiden via stofwisselingseiwitten genaamd CYP1A2 (bijv. cafeïne, olanzapine, theofylline), CYP3A4 (bijv. sommige orale anticonceptiemiddelen), of CYP2C8.
- Geneesmiddelen die een eiwit genaamd P-gp of BCRP kunnen beïnvloeden (bijv. verapamil, ciclosporine, ritonavir, kinidine, itraconazol, gefitinib).
- Geneesmiddelen die beïnvloed zouden kunnen worden door een eiwit genaamd P-gp (bijv.

aliskiren, colchicine, digoxine, everolimus, fexofenadine) of een eiwit genaamd BCRP (bijv. methotrexaat, mitoxantrone, rosuvastatine).
- Geneesmiddelen die een stimulerende werking hebben op stofwisselingseiwitten genaamd CYP3A4 of een stofwisselingsproces genaamd glucuronidering (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne of Sint-janskruid).
- Geneesmiddelen die het stofwisselingseiwit genaamd CYP3A4 heel sterk remmen (bijv. ritonavir, saquinavir, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon, atazanavir).
- Een geneesmiddel dat gebruikt wordt om bloedstolsels te voorkomen, genaamd warfarine.
- Een geneesmiddel genaamd Yervoy (ipilimumab, een ander geneesmiddel voor de behandeling van melanoom). De combinatie van dit geneesmiddel met Zelboraf wordt niet aanbevolen vanwege verhoogde levertoxiciteit.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u een van deze middelen gebruikt (of als u niet zeker bent) voordat u met het gebruik van Zelboraf begint.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
- **Gebruik een geschikt voorbehoedsmiddel tijdens uw behandeling met Zelboraf** en tot minimaal 6 maanden na het staken van uw behandeling. Zelboraf kan de werkzaamheid van sommige orale anticonceptiemiddelen verminderen. Vertel het uw arts wanneer u een oraal anticonceptiemiddel gebruikt.
- Gebruik van Zelboraf wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts vindt dat de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de baby. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van Zelboraf bij zwangere vrouwen. Vertel het uw arts als u zwanger bent of zwanger wilt worden.
- Het is niet bekend of de bestanddelen van Zelboraf in de moedermelk worden uitgescheiden. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met Zelboraf.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Zelboraf heeft bijwerkingen die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid of oogproblemen kunnen redenen zijn om autorijden te vermijden.

Belangrijke informatie over een aantal stoffen in Zelboraf
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel tabletten moet u innemen?

- De aanbevolen dosering is tweemaal daags 4 tabletten (totaal 8 tabletten).
- Neem 4 tabletten in de ochtend in. Neem vervolgens 4 tabletten in de avond in.
- Als u bijwerkingen krijgt kan uw arts besluiten om uw behandeling voort te zetten, maar de dosering te verlagen. Neem Zelboraf altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.
- Als u moet braken, kunt u Zelboraf op de gebruikelijke manier blijven innemen, maar neem geen extra dosis.

Het innemen van de tabletten

- Neem Zelboraf niet met regelmaat in op een lege maag.
- Slik de tabletten in zijn geheel door met een glas water. Kauw niet op de tabletten en maak ze niet fijn.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts als u te veel Zelboraf heeft ingenomen. Door het innemen van te veel Zelboraf neemt de kans op bijwerkingen en de ernst daarvan toe. Er zijn geen gevallen bekend van patiënten die te veel Zelboraf hadden ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis vergeten bent en het is nog minstens 4 uur tot uw volgende dosis, dan kunt u de vergeten tabletten innemen zodra u zich dit herinnert. Neem hierna de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.
- Als het minder dan 4 uur tot uw volgende dosis is, sla dan de vergeten tabletten over. Neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk om Zelboraf door te gebruiken zolang dit door uw arts aan u wordt voorgeschreven. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties

Wanneer u met één van de volgende bijwerkingen te maken krijgt:

- zwelling van gezicht, lippen of tong
- ademhalingsproblemen
- uitslag
- gevoel van flauwvallen

bel dan onmiddellijk een arts. Gebruik geen Zelboraf meer, totdat u met een arts gesproken heeft.

Verergering van bijwerkingen van radiotherapie kan voorkomen bij patiënten die radiotherapie krijgen voor, tijdens of na de behandeling met Zelboraf. Dit kan voorkomen op de plaats waar de radiotherapie werd gegeven, zoals de huid, de slokdarm, de blaas, de lever, het rectum en de

longen.
Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van een van de volgende symptomen:

- huiduitslag, blaarvorming, vervelling of verkleuring van de huid
- kortademigheid die samen kan gaan met een hoest, koorts of rillingen (pneumonitis)
- moeite of pijn bij het slikken, pijn op de borst, brandend maagzuur of oprispingen (esofagitis)

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts zodra u veranderingen van uw huid ziet.

Onderstaande bijwerkingen staan gerangschikt naar frequentie:

Zeer vaak: kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten

- uitslag, jeuk, droge of schilferige huid
- huidproblemen waaronder wratten
- een type huidkanker (plaveiselcelcarcinoom van de huid)
- palmair plantair syndroom (roodheid, vervelling van de huid of blaren op handen en voeten)
- verbranding door de zon, gevoeliger zijn voor zonlicht
- verlies van eetlust
- hoofdpijn
- verandering in de manier waarop iets smaakt
- diarree
- verstopping
- misselijk voelen, braken
- haarverlies
- gewrichts- of spierpijn, skeletspierpijn
- pijn in de ledematen
- rugpijn
- vermoeid voelen
- duizeligheid
- koorts
- zwelling: meestal in de benen (perifeer oedeem)
- hoest

Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten

- soorten huidkanker (basaalcelcarcinoom, nieuw primair melanoom)
- verdikking van de weefsels onder de handpalm wat kan leiden tot een verbuiging van de vingers naar binnen, dit kan bij ernstige gevallen leiden tot een lichamelijke beperking
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- bell-verlamming (een vorm van aangezichtsverlamming die meestal omkeerbaar is)
- tintelend of brandend gevoel in handen en voeten
- ontsteking van gewrichten
- ontsteking van haarwortels
- gewichtsverlies
- ontsteking van bloedvaten
- aandoening van de zenuwen die pijn, verlies van gevoelswaarneming en/of spierzwakte kan veroorzaken (perifere neuropathie)

- veranderde levertestuitslagen (toename van ALAT, alkalische fosfatase en bilirubine)
- veranderingen in elektrische activiteit van het hart (QT-verlenging)
- ontsteking van het onderhuidse vetweefsel
- afwijkende niertestuitslagen in bloed (toename van creatinine)
- veranderde levertestuitslagen (GGT-toename)
- verminderd aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- een ontsteking van het slijmvlies in uw mond. U kunt last hebben van: pijn, rode mond, branderig gevoel in mond

Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten
- allergische reacties zoals zwelling van het gezicht en ademhalingsproblemen
- blokkering van de bloedtoevoer naar een gedeelte van het oog (occlusie van een netvliesader)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreas)
- veranderde laboratoriumtestuitslagen van de lever of leverschade, waaronder ernstige leverschade waarbij de lever dusdanig beschadigd is dat deze niet goed kan werken
- een vorm van kanker (plaveiselcelcarcinoom niet van de huid)
- verdikking van de diepe weefsels onder de voetzool dat bij ernstige gevallen kan leiden tot een lichamelijke beperking

Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten
- groei van een vorm van reeds bestaande kanker met RAS-mutaties (chronische myelomonocytische leukemie, adenocarcinoom van de alvleesklier)
- een ernstige reactie van de huid die gekenmerkt wordt door uitslag en gepaard gaat met koorts en ontsteking van inwendige organen zoals lever en nier
- ontstekingsziekte die voornamelijk de huid, longen en ogen aantast (sarcoïdose)
- nierschade die gekenmerkt wordt door ontsteking (acute interstitiële nefritis) of schade aan de buisjes in de nier (acute tubulair necrose)

<u>Het melden van bijwerkingen</u>
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking en de doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vemurafenib. Elke filmomhulde tablet bevat 240 milligram (mg) vemurafenib (als een gecombineerde neerslag van vemurafenib en hypromelloseacetaatsuccinaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
    - Tabletkern: colloïdaal watervrije silica, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose en magnesiumstearaat
    - filmomhulling: rood ijzeroxide, macrogol 3350, polyvinylalcohol, talk en titaniumdioxide.

Hoe ziet Zelboraf eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zelboraf 240 mg filmomhulde tabletten zijn rozeachtig-wit tot oranje-wit. Het zijn ovale tabletten met“VEM” gegraveerd op één zijde.
Het is beschikbaar in aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in verpakkingen van 56 x 1 tabletten.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cotellic 20 mg filmomhulde tabletten
cobimetinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Cotellic en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cotellic en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Cotellic?
Cotellic is een antikankergeneesmiddel dat de werkzame stof cobimetinib bevat.

Waarvoor wordt Cotellic ingenomen?
Cotellic wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een type huidkanker dat melanoom wordt genoemd en dat zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam of niet te verwijderen is door een operatie.

- Het wordt gebruikt in combinatie met een ander antikankergeneesmiddel genaamd vemurafenib.
- Het kan alleen gebruikt worden bij patiënten bij wie de kanker een verandering (mutatie) in een eiwit genaamd ‘BRAF’ heeft. Voor aanvang van de behandeling zal uw arts u testen op deze mutatie. Deze verandering kan geleid hebben tot de vorming van een melanoom.

Hoe werkt Cotellic?
Cotellic richt zich op een eiwit dat ‘MEK’ wordt genoemd en dat belangrijk is voor de controle van de groei van kankercellen. Als Cotellic wordt ingenomen in combinatie met vemurafenib (dat zich richt op het veranderde BRAF-eiwit), wordt de groei van uw kanker verder vertraagd of stopgezet.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Cotellic inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u last heeft van:

- Bloeding

Cotellic kan ernstige bloedingen veroorzaken, met name in uw hersenen of maag (zie ook 'Ernstige bloedingen' in rubriek 4). Vertel het uw arts onmiddellijk als u ongewone bloedingen heeft of een van de volgende symptomen heeft: hoofdpijn, duizeligheid, gevoel van zwakte, bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting en bloed braken.

- Oogproblemen

Cotellic kan oogproblemen veroorzaken (*zie ook 'Oogproblemen/verminderd gezichtsvermogen' in rubriek 4*). Vertel het uw arts onmiddellijk als u de volgende symptomen krijgt: wazig zicht, vervormd zicht, gedeeltelijk ontbrekend zicht of elke andere verandering in uw zicht tijdens de behandeling. Uw arts moet uw ogen controleren als u nieuwe of verergerde problemen met uw zicht ervaart terwijl u Cotellic inneemt.

- Hartproblemen

Cotellic kan de hoeveelheid bloed verlagen die door uw hart wordt rondgepompt (*zie ook 'Hartproblemen' in rubriek 4*). Uw arts moet testen uitvoeren voor en tijdens uw behandeling met Cotellic om te controleren hoe goed uw hart bloed kan rondpompen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u het gevoel heeft dat uw hart heel hard klopt, op hol slaat of onregelmatig klopt, of als u last heeft van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, vermoeidheid of opzwellen van de benen.

- Leverproblemen

Cotellic kan de hoeveelheid van een aantal leverenzymen in uw bloed verhogen tijdens de behandeling. Uw arts zal bloedtesten uitvoeren om deze hoeveelheden te controleren en zal controleren hoe goed uw lever werkt.

- Spierproblemen

Cotellic kan een verhoogd creatinefosfokinasegehalte veroorzaken, een enzym dat voornamelijk voorkomt in de spieren, het hart en de hersenen. Dit kan een teken zijn van spierschade (rabdomyolyse) (zie ook 'Spierproblemen' in rubriek 4). Uw arts zal bloedtesten uitvoeren om dit te controleren. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende symptomen krijgt: spierpijn, spierkrampen, gevoel van zwakte, of donker- of roodgekleurde urine.

- Diarree

Vertel het uw arts onmiddellijk als u diarree krijgt. Ernstige diarree kan verlies van lichaamsvocht veroorzaken (dehydratie). Volg de aanwijzingen van uw arts over wat u kunt doen om diarree te voorkomen of te behandelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Cotellic wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De effecten van Cotellic bij mensen jonger dan 18 jaar zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Cotellic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit moet omdat Cotellic invloed kan hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen bepaalde andere geneesmiddelen de werking van Cotellic beïnvloeden.

Neem contact op met uw arts voordat u Cotellic inneemt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Geneesmiddel of werkzame stof	Doel van het geneesmiddel
itraconazol, claritromycine, erytromycine, telitromycine, voriconazol, rifampicine, posaconazol, fluconazol, miconazol	tegen sommige schimmel- en bacteriële infecties
ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdine, amprenavir, fosamprenavir	tegen hiv-infectie
telaprevir	tegen hepatitis C
nefadozon	tegen depressie
amiodaron	tegen een onregelmatige hartslag
diltiazem, verapamil	tegen hoge bloeddruk
imatinib	tegen kanker
carbamazepine, fenytoïne	tegen stuipen (epileptische aanvallen)
sint-janskruid	een kruidengeneesmiddel gebruikt voor de behandeling van depressie. Dit is zonder recept verkrijgbaar.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Vermijd inname van Cotellic met grapefruitsap omdat dit de hoeveelheid Cotellic in uw bloed kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Gebruik van Cotellic wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap - hoewel de effecten van Cotellic niet zijn onderzocht bij zwangere vrouwen, kan het onherstelbare schade of geboorteafwijkingen veroorzaken bij de ongeboren baby.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Cotellic of in de 3 maanden na uw laatste dosis.
- Het is niet bekend of Cotellic in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uw arts zal de voordelen en risico’s van het innemen van Cotellic met u bespreken als u borstvoeding geeft.

Anticonceptie
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten twee doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken, zoals een condoom of andere barrièremethode (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden nadat de behandeling is gestopt. Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptie voor u is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Cotellic kan uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloeden. Vermijd autorijden of het gebruik van machines als u problemen heeft met uw zicht of andere problemen die van invloed kunnen zijn op uw reactievermogen, bijvoorbeeld als u zich duizelig of moe voelt. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts.

Cotellic bevat lactose en natrium
De tabletten bevatten lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, bespreek dit dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel tabletten moet u innemen?
De aanbevolen dosering is 3 tabletten (een totaal van 60 mg) eenmaal daags.

- Neem de tabletten elke dag in gedurende 21 dagen (een zogeheten ‘behandelingscyclus’).
- Na 21 dagen neemt u 7 dagen geen Cotellic-tabletten in. Tijdens deze 7-daagse onderbreking van de Cotellic-behandeling, moet u vemurafenib blijven innemen zoals uw arts u heeft verteld.
- Na de 7-daagse onderbreking begint u met uw volgende 21-daagse Cotellic-behandelingscyclus.
- Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts besluiten om uw dosering te verlagen, de behandeling tijdelijk te onderbreken of de behandeling te staken. Neem Cotellic altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.

Het innemen van de tabletten

- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- Cotellic kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u overgeeft
Als u overgeeft (braakt) nadat u Cotellic heeft genomen, neem dan geen extra dosis Cotellic op die dag in. Neem de volgende dag Cotellic volgens schema in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u te veel Cotellic heeft ingenomen. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als het meer dan 12 uur duurt tot uw volgende dosis, neem dan de vergeten dosis in zodra u zich dit herinnert.
- Als het minder dan 12 uur duurt tot uw volgende dosis, sla dan de vergeten dosis over. Neem de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Het is belangrijk om Cotellic te blijven innemen zolang als uw arts dit voorschrijft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts besluiten om uw dosering te verlagen, de behandeling tijdelijk te onderbreken of de behandeling te staken.

Raadpleeg ook de bijsluiter van vemurafenib, dat wordt gebruikt in combinatie met Cotellic.

Ernstige bijwerkingen
Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van onderstaande bijwerkingen bemerkt of als deze erger worden tijdens de behandeling.

Ernstige bloedingen (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)
Cotellic kan ernstige bloedingen veroorzaken, met name in uw hersenen of maag. Afhankelijk van het gebied van de bloeding kunnen de symptomen zijn:

- hoofdpijn, duizeligheid, of gevoel van zwakte
- bloed braken
- buikpijn
- rood- of zwartgekleurde ontlasting

Oogproblemen/verminderd gezichtsvermogen (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen)
Cotellic kan oogproblemen veroorzaken. Sommige van deze oogproblemen kunnen het gevolg zijn van zogeheten ‘sereuze retinopathie’ (het ophopen van vocht onder het netvlies van het oog). Symptomen van sereuze retinopathie zijn:

- wazig zicht
- vervormd zicht
- gedeeltelijk ontbrekend zicht
- elke andere verandering in uw zicht

Hartproblemen (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)
Cotellic kan de hoeveelheid bloed verlagen die door uw hart wordt rondgepompt. Symptomen kunnen zijn:

- duizeligheid
- licht gevoel in het hoofd
- kortademigheid

- vermoeidheid
- het gevoel hebben dat uw hart heel hard klopt, op hol slaat of onregelmatig klopt
- opzwellen van de benen

Spierproblemen (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen)
Cotellic kan leiden tot de afbraak van spieren (rabdomyolyse), symptomen kunnen zijn:
- spierpijn
- spierkrampen en gevoel van zwakte
- donker- of roodgekleurde urine

Diarree (zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 personen)
Vertel het uw arts onmiddellijk als u diarree krijgt en volg de aanwijzingen van uw arts over wat u kunt doen om diarree te voorkomen of te behandelen.

Overige bijwerkingen
Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen ondervindt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- huiduitslag
- misselijkheid
- koorts
- rillingen
- verhoogde leverenzymen (aangetoond met bloedtesten)
- afwijkende bloedtestuitslagen voor creatinefosfokinase, een enzym dat voornamelijk voorkomt in het hart, de hersenen en de skeletspieren
- braken
- huiduitslag met een vlakke verkleurde plek of verheven bultje zoals bij acne
- hoge bloeddruk
- bloedarmoede (een laag aantal rode bloedcellen)
- bloeding
- abnormale verdikking van de huid
- zwelling, meestal van de benen (perifeer oedeem)
- jeukerige of droge huid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)
- bepaalde soorten huidkanker waaronder basaalcelcarcinoom, cutaan plaveiselcelcarcinoom en keratoacanthoom
- dehydratie, uw lichaam heeft niet genoeg vocht
- verlaagd natrium- of fosfaatgehalte (aangetoond met bloedtesten)
- verhoogd bloedglucosegehalte (aangetoond met bloedtesten)
- verhoogd leverpigment in het bloed (genaamd ‘bilirubine’). Symptomen zijn geelkleuring van de huid of ogen
- ontsteking van de longen die ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken en levensbedreigend kan zijn (genaamd ‘pneumonitis’)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cobimetinib. Elke filmomhulde tablet bevat cobimetinib-hemifumaraat overeenkomend met 20 mg cobimetinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
    - lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, croscarmellosenatrium en magnesiumstearaat in de tabletkern; en
    - polyvinylalcohol, titaandioxide, macrogol en talk in de filmomhulling.

Hoe ziet Cotellic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Cotellic filmomhulde tabletten zijn witte, ronde tabletten met ‘COB’ gegraveerd op één zijde. Er is één verpakkingsgrootte beschikbaar met 63 tabletten (3 blisterverpakkingen van 21 tabletten).