

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cotellic 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιφουμαρική κομπιμετινίμη ισοδύναμη με 20 mg κομπιμετινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 36 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου περίπου 6,6 mm, με την ένδειξη 'COB' χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cotellic ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται μόνο από κατάλληλα καταρτισμένο ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν από την έναρξη αυτής της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να έχουν θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα, επιβεβαιωμένο με επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Cotellic είναι 60 mg (3 δισκία των 20 mg) μία φορά την ημέρα.

Το Cotellic λαμβάνεται σε κύκλο 28 ημερών. Κάθε μία δόση αποτελείται από τρία δισκία των 20 mg (60 mg) και θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα για 21 διαδοχικές ημέρες (Ημέρες 1 έως 21 - περίοδος θεραπείας), ακολουθούμενες από διάλειμμα 7 ημερών (Ημέρες 22 έως 28 - διάλειμμα θεραπείας). Κάθε επόμενος κύκλος θεραπείας με Cotellic θα πρέπει να ξεκινά μετά από την παρέλευση του διαλείμματος θεραπείας 7 ημερών.

Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της βεμουραφενίμης, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) αυτής.

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με το Cotellic θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην αποκομίζει πλέον όφελος από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. Πίνακα 1 ακολούθως).

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, μπορεί να ληφθεί έως και 12 ώρες πριν από την επόμενη δόση ώστε να διατηρηθεί το δοσολογικό σχήμα της μίας δόσης ημερησίως.

Έμετος

Σε περίπτωση εμέτου μετά από τη χορήγηση του Cotellic, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον δόση την ίδια ημέρα και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα σύμφωνα με τη συνταγογράφηση.

Γενικές τροποποιήσεις δόσης

Η απόφαση για μείωση της δόσης για οποιαδήποτε από τις δύο ή και για τις δύο θεραπείες θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση του συνταγογράφου ιατρού για την ασφάλεια ή την ανεκτικότητα κάθε ασθενούς εξατομικευμένα. Η τροποποίηση της δόσης του Cotellic είναι ανεξάρτητη από την τροποποίηση της δόσης της βεμουραφενίμπης.

Σε περίπτωση παράλειψης δόσεων λόγω τοξικότητας, οι συγκεκριμένες δόσεις δεν θα πρέπει να αντικατασταθούν. Εάν μειωθεί η δόση, δεν θα πρέπει να αυξηθεί σε επόμενη φάση.

Ο Πίνακας 1 που ακολουθεί παρέχει γενικές οδηγίες για την τροποποίηση της δόσης του Cotellic.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Cotellic

Βαθμός (CTC-AE)*	Συνιστώμενη δόση Cotellic
Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 (ανεκτή)	Καμία μείωση της δόσης. Διατηρήστε το Cotellic στη δόση των 60 mg μία φορά την ημέρα (3 δισκία)
Βαθμού 2 (μη ανεκτή) ή Βαθμού 3/4	
1 ^η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1, ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία στα 40 mg μία φορά την ημέρα (2 δισκία)
2 ^η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1, ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία στα 20 mg μία φορά την ημέρα (1 δισκίο)
3 ^η εμφάνιση	Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής

*Ενταση κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η οποία βαθμολογείται σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες, έκδοση 4.0 (CTC-AE)

Συμβουλές για την τροποποίηση της δόσης λόγω αιμορραγίας

Βαθμού 4 συμβάντα ή εγκεφαλική αιμορραγία: Η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για αιμορραγικά συμβάντα που αποδίδονται στο Cotellic.

Βαθμού 3 συμβάντα: Η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά κατά την αξιολόγηση, ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε δυνητική συμβολή στο συμβάν. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της τροποποίησης της δόσης του Cotellic λόγω αιμορραγικών συμβάντων. Η εξέταση του ενδεχομένου επανέναρξης της θεραπείας με Cotellic θα πρέπει να γίνεται με βάση την

κρίση του κλινικού ιατρού. Η δόση της βεμουραφενίμπης μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διακοπή της θεραπείας με Cotellic, εάν ενδείκνυται κλινικά.

Συμβουλές για την τροποποίηση της δόσης λόγω δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας με Cotellic, εάν τα καρδιακά συμπτώματα αποδίδονται στο Cotellic και δεν βελτιώνονται μετά από προσωρινή διακοπή.

Πίνακας 2 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το Cotellic σε ασθενείς με μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) από την αρχική τιμή

Ασθενής	Τιμή LVEF	Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης του Cotellic	Τιμή LVEF μετά από το διάλειμμα της θεραπείας	Συνιστώμενη ημερήσια δόση Cotellic
Ασυμπτωματικός	$\geq 50\%$ (ή 40-49% και $< 10\%$ απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή)	Συνεχίστε στην τρέχουσα δόση	Δ/E	Δ/E
	$< 40\%$ (ή 40-49% και $\geq 10\%$ απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή)	Διακόψτε τη θεραπεία για 2 εβδομάδες	$< 10\%$ απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή	1η εμφάνιση: 40 mg
				2η εμφάνιση: 20 mg
				3η εμφάνιση: οριστική διακοπή
Συμπτωματικός	Δ/E	Διακόψτε τη θεραπεία για 4 εβδομάδες	$< 40\%$ (ή $\geq 10\%$ απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή)	Οριστική διακοπή
			Ασυμπτωματικός και $< 10\%$ απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή	1η εμφάνιση: 40 mg
				2η εμφάνιση: 20 mg
				3η εμφάνιση: οριστική διακοπή
Συμπτωματικός	Δ/E	Διακόψτε τη θεραπεία για 4 εβδομάδες	Ασυμπτωματικός και $< 40\%$ (ή $\geq 10\%$ απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή)	Οριστική διακοπή
			Συμπτωματικός ανεξαρτήτως LVEF	Οριστική διακοπή

Δ/E = Δεν εφαρμόζεται

Η θεραπεία με βεμουραφενίμπη μπορεί να συνεχιστεί όταν η θεραπεία με Cotellic τροποποιηθεί, εάν ενδείκνυται κλινικά.

Συμβουλές για την τροποποίηση της δόσης λόγω ραβδομυόλυσης και αυξήσεων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK)

Ραβδομυόλυση ή συμπτωματικές αυξήσεις της CPK

Η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Εάν η ραβδομυόλυση ή οι συμπτωματικές αυξήσεις της CPK δεν βελτιωθούν εντός 4 εβδομάδων, η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Εάν η βαρύτητα βελτιωθεί κατά τουλάχιστον ένα βαθμό μέσα σε 4 εβδομάδες, η χορήγηση του Cotellic θα μπορούσε να ξεκινήσει ξανά σε δόση μειωμένη κατά 20 mg, εάν ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η δόση της βεμουραφενίμπης μπορεί να συνεχιστεί κατά την τροποποίηση της θεραπείας με Cotellic.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις της CPK

Βαθμού 4: Η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Εάν οι αυξήσεις της CPK δεν βελτιωθούν σε Βαθμού ≤ 3 μέσα σε 4 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της δόσης, η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Εάν η CPK βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 3 εντός 4 εβδομάδων, η χορήγηση του Cotellic θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά σε δόση μειωμένη κατά 20 mg, εάν ενδείκνυται κλινικά και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η δόση της βεμουραφενίμπης μπορεί να συνεχιστεί κατά την τροποποίηση της θεραπείας με Cotellic.

Βαθμού ≤ 3 : Εφόσον η ραβδομυόλυση αποκλειστεί, η δόση του Cotellic δεν χρειάζεται να τροποποιηθεί.

Συμβουλές για την τροποποίηση της δόσης για το Cotellic όταν χρησιμοποιείται μαζί με βεμουραφενίμπη

Μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές

Για μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 1 και 2, το Cotellic και η βεμουραφενίμπη θα πρέπει να συνεχίζονται στη δόση που έχει συνταγογραφηθεί.

Βαθμού 3: Το Cotellic θα πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που έχει συνταγογραφηθεί. Η δόση της βεμουραφενίμπης ενδέχεται να μειωθεί, όπως ενδείκνυνται κλινικά. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της βεμουραφενίμπης.

Βαθμού 4: Η θεραπεία με Cotellic και η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακοπούν. Εάν οι μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 σε διάστημα 4 εβδομάδων, το Cotellic θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά σε δόση μειωμένη κατά 20 mg και η βεμουραφενίμπη στην κλινικά ενδεδειγμένη δόση, σύμφωνα με την ΠΧΠ της βεμουραφενίμπης.

Η θεραπεία με Cotellic και η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακοπούν, εάν οι μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές δεν υποχωρήσουν σε Βαθμό ≤ 1 σε διάστημα 4 εβδομάδων ή εάν επανεμφανιστούν μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 μετά από την αρχική βελτίωση.

Φωτοευαισθησία

Η φωτοευαισθησία Βαθμού ≤ 2 (ανεκτή) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική αγωγή.

Φωτοευαισθησία Βαθμού 2 (μη ανεκτή) ή Βαθμού ≥ 3 : Το Cotellic και η βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακοπούν μέχρι την αποδρομή σε Βαθμό ≤ 1 . Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ξανά χωρίς μεταβολή στη δόση του Cotellic. Η δόση της βεμουραφενίμπης θα πρέπει να μειωθεί όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της βεμουραφενίμπης για περαιτέρω πληροφορίες.

Εξάνθημα

Ενδέχεται να εμφανιστούν επεισόδια εξανθήματος είτε με το Cotellic είτε με τη βεμουραφενίμπη. Η δόση του Cotellic και/ή της βεμουραφενίμπης ενδέχεται να διακοπεί προσωρινά και/ή να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά. Επιπρόσθετα, για:

Το εξάνθημα Βαθμού ≤ 2 (ανεκτό) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική αγωγή. Η δόση του Cotellic μπορεί να συνεχιστεί χωρίς τροποποίηση.

Ομοιάζουν με ακμή εξάνθημα Βαθμού 2 (μη ανεκτό) ή Βαθμού ≥ 3 : Θα πρέπει να ακολουθούνται οι γενικές συστάσεις για την τροποποίηση της δόσης του Cotellic στον Πίνακα 1. Η δόση της βεμουραφενίμπης μπορεί να συνεχιστεί όταν η θεραπεία με Cotellic τροποποιηθεί (εάν ενδείκνυται κλινικά).

Μη ομοιάζουν με ακμή εξάνθημα Βαθμού 2 (μη ανεκτό) ή Βαθμού ≥ 3 ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα: Η δόση του Cotellic μπορεί να συνεχιστεί χωρίς τροποποίηση, εάν ενδείκνυται κλινικά. Η δόση της βεμουραφενίμπης ενδέχεται είτε να διακοπεί προσωρινά και/ή να μειωθεί. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της βεμουραφενίμπης για περαιτέρω πληροφορίες.

Παράταση QT

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας το QT_c υπερβαίνει τα 500 msec, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βεμουραφενίμπης (παράγραφος 4.2) για τροποποιήσεις της δόσης της βεμουραφενίμπης. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Cotellic όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για το Cotellic σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής, επομένως δεν μπορεί να αποκλειστεί μία επίδραση. Το Cotellic θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ενδέχεται να έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης κομπιμετινίμπης στο πλάσμα συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Μπορεί να προκύψουν μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές με το Cotellic και θα πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία οποιουδήποτε βαθμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη Καυκάσιοι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cotellic σε μη Καυκάσιους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cotellic σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση για τη δοσολογία.

Μέθοδος χορήγησης

Το Cotellic είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν από τη λήψη του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη, οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη BRAF V600-θετική μετάλλαξη όγκου με επικυρωμένη εξέταση.

Το Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με αναστολέα BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό Cotellic με βεμουραφενίμπη και έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF. Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού θα είναι χαμηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές πριν από τη θεραπεία με συνδυασμό σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF. Δεν έχει τεκμηριωθεί η αλληλουχία των θεραπειών μετά από την εξέλιξη της νόσου με θεραπεία με αναστολέα BRAF.

Το Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η ασφάλεια του συνδυασμού του Cotellic και της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα με μεταστάσεις στον εγκέφαλο είναι σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Cotellic και βεμουραφενίμπης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ενδοκρανιακή δράση του Cotellic δεν είναι γνωστή (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Αιμορραγία

Μπορεί να εκδηλωθούν αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων μειζόνων αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία, όπως είναι οι εγκεφαλικές μεταστάσεις, ή/και σε ασθενείς που χρησιμοποιούν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένης της αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής θεραπείας). Για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2.

Ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια

Ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (συσσώρευση υγρού μέσα στις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς) έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με MEK αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Cotellic (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των συμβάντων αναφέρθηκε ως χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς.

Ο διάμεσος χρόνος έως την αρχική εμφάνιση των συμβάντων ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν 1 μήνας (εύρος 0-9 μήνες). Τα περισσότερα συμβάντα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες απέδραμαν ή βελτιώθηκαν σε ασυμπτωματικά συμβάντα Βαθμού 1, μετά από προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε επίσκεψη για συμπτώματα νέων ή επιδεινούμενων οπτικών διαταραχών. Εάν εντοπιστούν συμπτώματα νέων ή επιδεινούμενων οπτικών διαταραχών, συνιστάται οφθαλμολογική εξέταση. Εάν διαγνωστεί ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια, η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα της όρασης έως Βαθμού ≤ 1 . Η ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί μείωση στο LVEF από την αρχική τιμή στους ασθενείς που λαμβάνουν Cotellic (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος έως την αρχική εμφάνιση των συμβάντων ήταν 4 μήνες (1-13 μήνες).

Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να θεμελιωθούν οι αρχικές τιμές, στη συνέχεια μετά από τον πρώτο μήνα της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε 3 μήνες ή όπως ενδείκνυται κλινικά μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. Η μείωση στο LVEF από την αρχική τιμή μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν ξανά τη θεραπεία με μείωση της δόσης του Cotellic θα πρέπει να πραγματοποιούν μετρήσεις του LVEF μετά από περίπου 2 εβδομάδες, 4 εβδομάδες, 10 εβδομάδες και 16 εβδομάδες, και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς με αρχική τιμή LVEF είτε κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN), είτε κάτω από 50% δεν έχουν μελετηθεί.

Μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές

Μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές μπορούν να σημειωθούν όταν το Cotellic χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη και όταν η βεμουραφενίμη χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία (παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της βεμουραφενίμης).

Μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές και συγκεκριμένα αυξήσεις στην αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και στην αλκαλική φωσφατάση (ALP), έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Cotellic συν βεμουραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι μη φυσιολογικές ηπατικές τιμές θα πρέπει να παρακολουθούνται με ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού και μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ή συχνότερα όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 3 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με βεμουραφενίμη ή μείωση της δόσης. Οι μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 αντιμετωπίζονται με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας, τόσο για το Cotellic, όσο και για τη βεμουραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ραβδομύλωση και αυξήσεις της CPK

Έχει αναφερθεί ραβδομύλωση σε ασθενείς που λαμβάνουν Cotellic (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν διαγνωστεί ραβδομύλωση, η θεραπεία με Cotellic θα πρέπει να διακοπεί και τα επίπεδα της CPK και τα λοιπά συμπτώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν. Ανάλογα με τη βαρύτητα της ραβδομύλωσης, μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της CPK, συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών αυξήσεων πάνω από τις αρχικές τιμές, έχουν εμφανιστεί επίσης σε ασθενείς που έλαβαν Cotellic μαζί με βεμουραφενίμη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των αυξήσεων της CPK Βαθμού 3 ή 4 ήταν 16 ημέρες (εύρος: 11 ημέρες έως 10 μήνες), ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη υποχώρηση ήταν 16 ημέρες (εύρος: 2 ημέρες έως 15 μήνες).

Τα επίπεδα της CPK ορού και της κρεατινίνης ορού θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, προκειμένου να θεμελιωθούν οι αρχικές τιμές, και στη συνέχεια να παρακολουθούνται σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν η CPK ορού είναι αυξημένη, ελέγξτε για σημεία και συμπτώματα ραβδομύλωσης ή άλλες αιτίες. Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων ή την αύξηση της CPK, μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάρροια

Περιστατικά διάρροιας Βαθμού ≥ 3 και σοβαρής διάρροιας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Cotellic. Η διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες και υποστηρικτική φροντίδα. Για τη διάρροια Βαθμού ≥ 3 που εμφανίζεται παρά την υποστηρικτική φροντίδα, το Cotellic και η βεμουραφενίμη θα πρέπει να αναστέλλονται μέχρι να βελτιωθεί η διάρροια σε Βαθμού ≤ 1 . Εάν επανεμφανιστεί διάρροια Βαθμού ≥ 3 , η δόση του Cotellic και της βεμουραφενίμης θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cotellic θα πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή εάν ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 συγχωρηγείται με Cotellic. Εάν η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα CYP3A είναι αναπόφευκτη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λόγους ασφάλειας και για τυχόν τροποποιήσεις της δόσης που θα εφαρμοστούν εάν ενδείκνυται κλινικά (βλέπε Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Παράταση του QT

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας το QT_c υπερβαίνει τα 500 msec, παρακαλούμε ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2 και 4.4 της ΠΧΠ της βεμουραφενίμης.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κομπιμετινίμη

Αναστολείς του CYP3A

Η κομπιμετινίμη μεταβολίζεται από το CYP3A και η AUC της κομπιμετινίμης αυξήθηκε περίπου 7 φορές επί παρουσίας ισχυρού αναστολέα του CYP3A (ιτρακοναζόλη) σε υγιή άτομα. Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης θα μπορούσε να είναι δυνητικά μικρότερο στους ασθενείς.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4.)

Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κομπιμετινίμη. Στους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη, η τελαπρεβίρη, η λοπιναβίρη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη, η τελθρομυκίνη, η ποζακοναζόλη, η νεφαζοδόνη και ο χυμός γκρέιπφρουτ. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρού αναστολέα του CYP3A είναι αναπόφευκτη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λόγους ασφάλειας. Για τους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A που χρησιμοποιούνται βραχυχρόνια (7 ημέρες ή λιγότερο), εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με κομπιμετινίμη κατά τη διάρκεια της χρήσης του αναστολέα.

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4.)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή εάν η κομπιμετινίμη συγχωρηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A. Στους μέτριους αναστολείς του CYP3A περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η αμιωδαρόνη, η ερυθρομυκίνη, η φλουκοναζόλη, η μικοναζόλη, η διλτιαζέμη, η βεραπαμίλη, η δελαβιρδίνη, η αμπρεναβίρη, η φοσαμπρεναβίρη, η ιματινίμη. Όταν η κομπιμετινίμη συγχωρηγείται με μέτριο αναστολέα CYP3A, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λόγους ασφάλειας.

Ήπιοι αναστολείς του CYP3A:

Η κομπιμετινίμη μπορεί να συγχωρηγηθεί με ήπιους αναστολείς του CYP3A χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχωρήγηση της κομπιμετινίμης με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A δεν αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη, ωστόσο, είναι πιθανή η μείωση στην έκθεση της κομπιμετινίμης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση μέτρων και ισχυρών επαγωγών του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη και βαλσαμόχορτο - St. John Wort) θα πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών παραγόντων χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A. Δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις της κομπιμετινίμης είναι πιθανό να είναι σημαντικά μειωμένες κατά τη συγχωρήγηση με μέτριους έως ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A, η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς ενδέχεται να διακυβεύεται.

Αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η κομπιμετινίμη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η συγχωρήγηση αναστολέων της P-gp, όπως είναι η κυκλοσπορίνη και η βεραπαμίλη, ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κομπιμετινίμης στο πλάσμα.

Επιδράσεις της κομπιμετινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποσπρώματα CYP3A και CYP2D6

Μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (DDI) σε ασθενείς με καρκίνο έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A) και της δεξτρομεθορφάνης

(ευαίσθητο υπόστρωμα CYP2D6) στο πλάσμα δεν διαφοροποιήθηκαν με την παρουσία της κομπιμετινίμης.

Υποστώματα CYP1A2

In vitro, η κομπιμετινίμη είναι ένας δυνητικός επαγωγέας του CYP1A2 και μπορεί, ως εκ τούτου, να μειώσει την έκθεση των υποστωμάτων αυτού του ενζύμου, π.χ. της θεοφυλλίνης. Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (DDI) για να αξιολογηθεί η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος.

Υποστώματα BCRP

In vitro, η κομπιμετινίμη είναι μέτριος αναστολέας της BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου (DDI) προκειμένου να εκτιμηθεί το συγκεκριμένο εύρημα, και η κλινικά σημαντική αναστολή της εντερικής BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Άλλοι αντικαρκινικοί παράγοντες

Βεμουραφενίμη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τυχόν κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη κομπιμετινίμη και τη βεμουραφενίμη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα, και επομένως δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης.

Επιδράσεις της κομπιμετινίμης στα συστήματα μεταφοράς φαρμάκου

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η κομπιμετινίμη δεν είναι υπόστρωμα των ηπατικών μεταφορέων επαναπρόσληψης OATP1B1, OATP1B3 και OCT1, ωστόσο, αναστέλλει ασθενώς αυτούς τους μεταφορείς. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει διερευνηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Θα πρέπει να συστήνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν δύο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, όπως είναι το προφυλακτικό ή άλλη μέθοδος φραγμού (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cotelllic και για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Cotelllic σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει εμβρυϊκή θνητότητα και εμβρυϊκές δυσπλασίες των μεγάλων αγγείων και του κρανίου (βλ. παράγραφο 5.3). Το Cotelllic δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και μετά από προσεκτική εξέταση των αναγκών της μητέρας και του κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η κομπιμετινίμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας με Cotellic, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους για τη κομπιμετινίμη. Σε ζώα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας, αλλά ανεπιθύμητες επιδράσεις παρατηρήθηκαν στα αναπαραγωγικά όργανα (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτού είναι άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cotellic έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί οπτικές διαταραχές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κομπιμετινίμη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίζουν οπτικές διαταραχές ή οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη έχει αξιολογηθεί σε 247 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 στη Μελέτη GO28141. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των πρώτων ανεπιθύμητων συμβάντων Βαθμού ≥ 3 ήταν 0,6 μήνες στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμη έναντι 0,8 μηνών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμη.

Η ασφάλεια του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη έχει αξιολογηθεί, επίσης, σε 129 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 στη Μελέτη NO25395. Το προφίλ ασφάλειας της Μελέτης NO25395 ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε στη Μελέτη GO28141.

Στη Μελέτη GO28141, οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (>20%) που παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμη ήταν η διάρροια, το εξάνθημα, η ναυτία, η πυρεξία, η αντίδραση φωτοευαισθησίας, η αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, η αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος και ο έμετος. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (>20%) που παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμη ήταν η αρθραλγία, η αλωπεκία και η υπερκεράτωση. Κόπωση παρατηρήθηκε σε παρόμοιες συχνότητες και στα δύο σκέλη.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της βεμουραφενίμης για τις πλήρεις περιγραφές όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία με βεμουραφενίμη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) βασίζονται στα αποτελέσματα μίας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, Μελέτης Φάσης III (GO28141), η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βεμουραφενίμη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, θετικούς στη μετάλλαξη BRAF V600 με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο (Σταδίου IIIc) ή μεταστατικό μελάνωμα (Σταδίου IV).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου βασίζονται στην ανάλυση ασφάλειας των ασθενών υπό θεραπεία με κομπιμετινίμη συν βεμουραφενίμη με διάμεση παρακολούθηση 11,2 μηνών (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 19 Σεπτεμβρίου 2014).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου, οι οποίες αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μελάνωμα αναφέρονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA, τη συχνότητα και το βαθμό βαρύτητας. Έχει χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη συνθήκη για την κατηγοριοποίηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$

Ο Πίνακας 3 αναφέρει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με τη χρήση του Cotellic. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης βαρύτητας και αναφέρθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια NCI-CTCAE (κριτήρια συνήθους τοξικότητας) έκδοση 4.0, για την αξιολόγηση της τοξικότητας στη Μελέτη GO28141.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) σε ασθενείς υπό θεραπεία με Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη στη Μελέτη GO28141[^]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο**, Κερατοακάνθωμα**	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση, Υποφωσφαταιμία, Υπονατρία, Υπεργλυκαιμία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια ^α , Θαμπή όραση	Οπτική διαταραχή	
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση, Αιμορραγία*		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Πνευμονίτιδα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Στοματίτιδα		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Φωτοευαισθησία ^β , Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Υπερκεράτωση ^{**} , Κνησμός ^γ , Ξηροδερμία ^γ		
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού			Ραβδομυόλυση ^{***}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, Ρίγη, Περιφερικό οίδημα ^γ		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη CPK αίματος, Αυξημένη ALT, Αυξημένη AST, Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT), Αυξημένη ALP αίματος	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης, Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	

^α Καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 19 Σεπτεμβρίου 2014

* Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο *Αιμορραγία* στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων»

** Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο *Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, κερατοακάνθωμα και υπερκεράτωση* στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων».

*** Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο *Ραβδομυόλυση* στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων».

^α Περιλαμβάνει τόσο τα συμβάντα χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας, όσο και τα συμβάντα αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς που είναι ενδεικτικά ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

^β Ο συνδυασμένος αριθμός περιλαμβάνει αναφορές για αντίδραση φωτοευαισθησίας, ηλιακό έγκαυμα, δερματίτιδα από ηλιακή αντινοβολία, ακτινική ελάστωση

^γ Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εντοπίστηκαν σε μια μελέτη μονοθεραπείας με κομπιμετινίμη (ML29733, μελέτη στις ΗΠΑ). Ωστόσο, αυτές αναφέρθηκαν επίσης ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις για το συνδυασμό κομπιμετινίμης και βεμουραφενίμης σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αιμορραγία

Αιμορραγικά συμβάντα έχουν αναφερθεί συχνότερα στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμη σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμη (όλοι οι τύποι και Βαθμοί: 13% έναντι 7%). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση ήταν 6,1 μήνες στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμη.

Η πλειοψηφία των συμβάντων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και μη σοβαρά. Τα περισσότερα συμβάντα υποχώρησαν χωρίς μεταβολή στη δόση του Cotellic. Τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρανιακής και της γαστρεντερικής αιμορραγίας) αναφέρθηκαν μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ενδέχεται να αυξηθεί με τη συγχρόνηση αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής θεραπείας. Εάν εκδηλωθεί αιμορραγία, αντιμετωπίστε την όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ραβδομύλωση

Ραβδομύλωση έχει αναφερθεί μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Τα σημεία ή συμπτώματα της ραβδομύλωσης απαιτούν κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και θεραπεία όπως ενδείκνυται, παράλληλα με τροποποίηση της δόσης ή οριστική διακοπή του Cotelllic ανάλογα με τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης αντίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4)

Φωτοευαισθησία

Φωτοευαισθησία έχει παρατηρηθεί με υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος του Cotelllic συν βεμουραφενίμπη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (47% έναντι 35%). Η πλειοψηφία των συμβάντων ήταν Βαθμού 1 ή 2, με συμβάντα Βαθμού ≥ 3 να σημειώνονται στο 4% των ασθενών στο σκέλος του Cotelllic συν βεμουραφενίμπη έναντι του 0% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη.

Δεν υπήρξαν εμφανείς τάσεις στον χρόνο έναρξης των συμβάντων Βαθμού ≥ 3 . Τα συμβάντα φωτοευαισθησίας Βαθμού ≥ 3 στο σκέλος του Cotelllic συν βεμουραφενίμπη αντιμετωπίστηκαν κυρίως με τοπικά φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό με προσωρινές διακοπές της δόσης τόσο της κομπιμετινίμης όσο και της βεμουραφενίμης (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις φωτοτοξικότητας με το Cotelllic ως μονοθεραπεία.

Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, κερατοακάνθωμα και υπερκεράτωση

Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο έχει αναφερθεί με μικρότερη συχνότητα στο σκέλος του Cotelllic συν βεμουραφενίμπη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (όλων των Βαθμών: 3% έναντι 13%). Κερατοακάνθωμα έχει αναφερθεί με μικρότερη συχνότητα στο σκέλος του Cotelllic συν βεμουραφενίμπη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (όλων των Βαθμών: 2% έναντι 9%). Υπερκεράτωση έχει αναφερθεί με μικρότερη συχνότητα στο σκέλος του Cotelllic συν βεμουραφενίμπη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (όλων των Βαθμών: 11% έναντι 30%).

Ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με Cotelllic (βλ. παράγραφο 4.4). Για τους ασθενείς που ανέφεραν νέες ή επιδεινούμενες οπτικές διαταραχές, συνιστάται οφθαλμολογική εξέταση. Η ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (βλέπε Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί μείωση στο LVEF από την αρχική τιμή στους ασθενείς που λαμβάνουν Cotelllic (βλέπε παράγραφο 4.4). Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να θεμελιωθούν οι αρχικές τιμές, στη συνέχεια μετά από τον πρώτο μήνα της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε 3 μήνες ή όπως ενδείκνυται κλινικά μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. Η μείωση στο LVEF από την αρχική τιμή μπορεί να αντιμετωπιστεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές

Μη φυσιολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές, και συγκεκριμένα ALT, AST και ALP έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ηπατικές εργαστηριακές τιμές θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού και μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ή συχνότερα εάν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος

Ασυμπτωματικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK αίματος παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμπη έναντι του σκέλους εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη στη Μελέτη GO28141 (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Παρατηρήθηκε ένα συμβάν ραβδομυόλυσης σε κάθε σκέλος θεραπείας της μελέτης με ταυτόχρονες αυξήσεις της CPK αίματος.

Ο Πίνακας 4 παρέχει τη συχνότητα των μετρηθέντων μη φυσιολογικών ηπατικών εργαστηριακών τιμών και της αυξημένης κρεατινικής φωσφοκινάσης για όλους τους Βαθμούς και τους Βαθμούς 3-4.

Πίνακας 4 Ηπατική λειτουργία και άλλες εργαστηριακές τιμές που παρατηρήθηκαν στη Μελέτη Φάσης III GO28141

Μεταβολές στα αναφερθέντα εργαστηριακά δεδομένα	Κομπιμετινίμπη συν βεμουραφενίμπη (n = 247) (%)		Εικονικό φάρμακο συν βεμουραφενίμπη (n = 246) (%)	
	Όλων των Βαθμών	Βαθμού 3-4	Όλων των Βαθμών	Βαθμού 3-4
Τιμή ηπατικής λειτουργίας				
Αυξημένη ALP	69	7	55	3
Αυξημένη ALT	67	11	54	5
Αυξημένη AST	71	7	43	2
Αυξημένη GGT	62	20	59	17
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	33	2	43	1
Άλλες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές				
Αυξημένη CPK αίματος	70	12	14	<1

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στη μελέτη Φάσης III με το Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμπη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα (n=247), 183 ασθενείς (74%) είχαν ηλικία <65 ετών, και 44 ασθενείς (18%) είχαν ηλικία 65-74 ετών, 16 (6%) είχαν ηλικία 75-84 ετών, και 4 ασθενείς (2%) είχαν ηλικία ≥85 ετών. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν παρόμοιο στους ασθενείς ηλικίας <65 ετών και στους ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα και να εμφανίσουν ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε διακοπή της κομπιμετινίμπης, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας <65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Cotellic σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Η ασφάλεια του Cotellic αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε 55 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με συμπαγείς όγκους. Το προφίλ ασφάλειας του

Cotellic σε αυτούς τους ασθενείς ήταν συνεπές με εκείνο του ενήλικου πληθυσμού (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία φαρμακοκινητική μελέτη σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για την ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία βάσει των αποτελεσμάτων της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για το Cotellic σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής. Το Cotellic θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες με ανθρώπους. Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, η κομπιμετινίμη θα πρέπει να διακοπεί και να παρασχεθεί υποστηρικτική φροντίδα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με κομπιμετινίμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EE02

Μηχανισμός δράσης

Η κομπιμετινίμη είναι ένας αναστρέψιμος, εκλεκτικός, αλλοστερικός, από το στόματος χορηγούμενος αναστολέας, ο οποίος αποκλείει το μονοπάτι της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (mitogen-activated protein kinase /MAPK), στοχεύοντας την ενεργοποιούμενη από μιτογόνα, ελεγχόμενη από εξωκυττάριο σήμα κινάση (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase/MEK) MEK 1 και MEK 2, με αποτέλεσμα την αναστολή της φωσφορυλίωσης της ελεγχόμενης από εξωκυττάριο σήμα κινάσης (extracellular signal-regulated kinase/ERK) ERK 1 και ERK 2. Επομένως, η κομπιμετινίμη αποκλείει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που προκαλείται από το μονοπάτι MAPK μέσω της αναστολής του κόμβου σηματοδότησης MEK1/2.

Σε προκλινικά μοντέλα, ο συνδυασμός κομπιμετινίμης και βεμουραφενίμης έδειξε ότι στοχεύοντας ταυτόχρονα μεταλλαγμένες πρωτεΐνες BRAFV600 και πρωτεΐνες MEK στα κύτταρα του μελανώματος, ο συνδυασμός των δύο προϊόντων αναστέλλει την επανενεργοποίηση του μονοπατιού MAPK μέσω των MEK1/2, με αποτέλεσμα την ισχυρότερη αναστολή της ενδοκυττάριας σηματοδότησης και τον μειωμένο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη σε ασθενείς με μετάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με μη δερματικό κακόηθες μελάνωμα.

Μελέτη GO28141 (coBRIM)

Η μελέτη GO28141 είναι μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη Φάσης III, η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Cotellic σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βεμουραφενίμη συν εικονικό φάρμακο σε πρωτοθεραπευόμενους θετικούς στη μετάλλαξη BRAF V600 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο (Σταδίου IIIc) ή μεταστατικό μελάνωμα (Σταδίου IV).

Μόνο ασθενείς με λειτουργικότητα κατά ECOG 0 και 1 εντάχθηκαν στη Μελέτη GO28141. Οι ασθενείς με λειτουργικότητα κατά ECOG 2 ή υψηλότερη αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Μετά από επιβεβαίωση της μετάλλαξης BRAF V600, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία για ανίχνευση μετάλλαξης cobas® 4800 BRAF V600, 495 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μελάνωμα, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε:

- Εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως στις Ημέρες 1-21 κάθε κύκλου θεραπείας 28ημερών και 960 mg βεμουραφενίμης δύο φορές ημερησίως στις Ημέρες 1-28, ή
- Cotellic 60 mg μία φορά ημερησίως στις Ημέρες 1-21 κάθε κύκλου θεραπείας 28 ημερών και 960 mg βεμουραφενίμης δύο φορές ημερησίως στις Ημέρες 1-28

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή (INV) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και την PFS, όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή εξέτασης (independent review facility/IRF).

Τα κύρια χαρακτηριστικά κατά την έναρξη περιλάμβαναν τα εξής: 58% των ασθενών ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος 23 έως 88 ετών), το 60% είχε μεταστατικό μελάνωμα σταδίου M1c και το ποσοστό των ασθενών με αυξημένη LDH ήταν 46,3% στο σκέλος της κομπιμετινίμης συν βεμουραφενίμη και 43,0% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμη.

Στη μελέτη GO28141, υπήρξαν 89 ασθενείς (18,1%) ηλικίας 65-74 ετών, 38 ασθενείς (7,7%) ηλικίας 75-84 ετών και 5 ασθενείς (1,0%) ηλικίας 85 ετών και άνω.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + βεμουραφενίμπη N=247	Εικονικό φάρμακο + βεμουραφενίμπη N=248
Κύριο Καταληκτικό σημείο^{α,ζ}		
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάμεση τιμή (μήνες) (95 % ΔΕ)	12,3 (9,5-13,4)	7,2 (5,6-7,5)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,58 (0,46-0,72)	
Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία^{α,ζ}		
Συνολική Επιβίωση (OS)^η		
Διάμεση (μήνες) (95% ΔΕ)	22,3 (20,3-ME)	17,4 (15,0-19,8)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,70 (95% ΔΕ: 0,55-0,90) (τιμή-p = 0,0050 ^ε)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95% ΔΕ) για το ORR ^γ	(63,5%-75,3%)	(43,6%-56,4%)
Διαφορά στο ORR % (95% ΔΕ) ^δ	19,6 (11,0-28,3)	
Βέλτιστη Συνολική Ανταπόκριση (BOR)		
Πλήρης Ανταπόκριση	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Μερική Ανταπόκριση	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Σταθερή νόσος	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)		
Διάμεση DoR (μήνες) (95% ΔΕ) για τη διάμεση τιμή	13 (11,1-16,6)	9,2 (7,5-12,8)

ME = Μη εκτιμήσιμο

^α Αξιολογήθηκε και επιβεβαιώθηκε από τον ερευνητή (INV) με βάση τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1

^β Στρωματοποιημένη ανάλυση ανά γεωγραφική περιοχή και ταξινόμηση μετάστασης (στάδιο νόσου)

^γ Χρησιμοποιώντας μέθοδο Clopper-Pearson

^δ Χρησιμοποιώντας μέθοδο Hauck-Anderson

^ε Η τιμή-p για το OS (0,0050) ξεπέρασε το προκαθορισμένο όριο (τιμή-p <0,0499)

^ζ Η καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων για την παρούσα επικαιροποιημένη ανάλυση του PFS και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία του ORR, BOR και DoR είναι η 16 Ιανουαρίου 2015. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 14,2 μήνες.

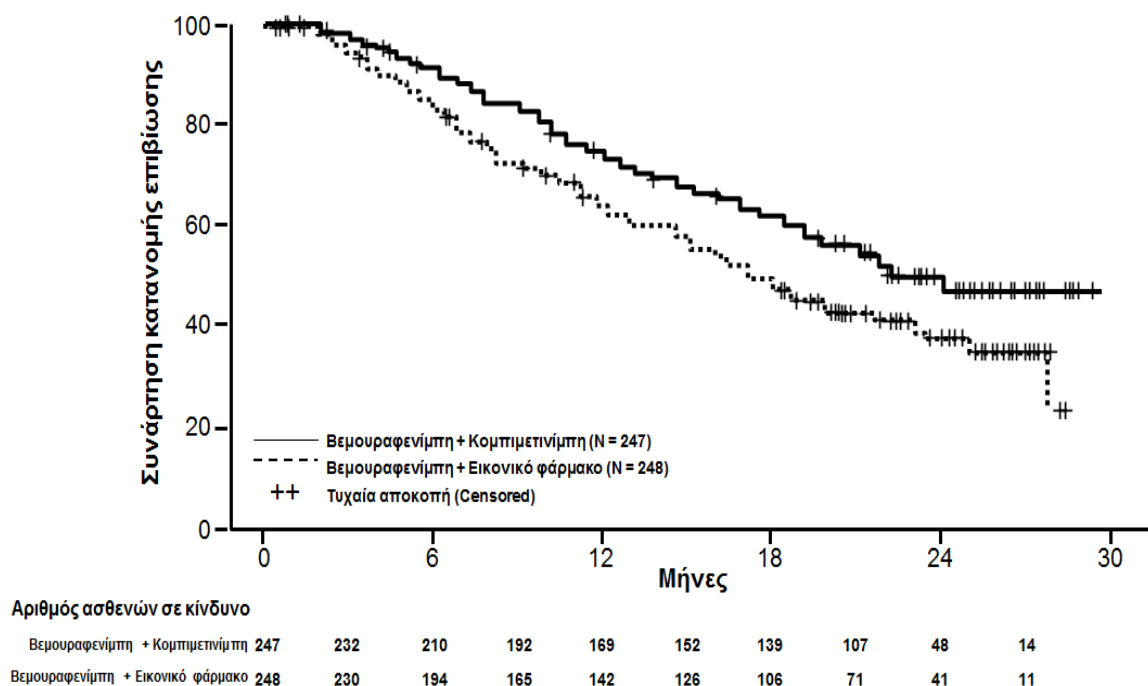
^η Η καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων για την ανάλυση του τελικού OS είναι η 28 Αυγούστου 2015 και η διάμεση παρακολούθηση ήταν 18,5 μήνες.

Η κύρια ανάλυση για τη Μελέτη GO28141 διενεργήθηκε με καταληκτική ημερομηνία για τη συλλογή δεδομένων τις 09 Μαΐου 2014. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στο κύριο καταληκτικό σημείο, το PFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, σε ασθενείς που εντάχθηκαν στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμπη συγκριτικά με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (HR 0,51 (0,39, 0,68), τιμή-p < 0,0001). Η διάμεση εκτίμηση για το PFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ήταν 9,9 μήνες για το σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμπη έναντι των 6,2 μηνών για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη. Η διάμεση εκτίμηση για το PFS που αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή ήταν 11,3 μήνες για το σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμπη έναντι των 6,0 μηνών για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (HR 0,60 (0,45, 0,79), τιμή-p = 0,0003). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμπη ήταν 67,6% έναντι 44,8% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη. Η διαφορά στο ORR ήταν 22,9 % (τιμή-p<0,0001).

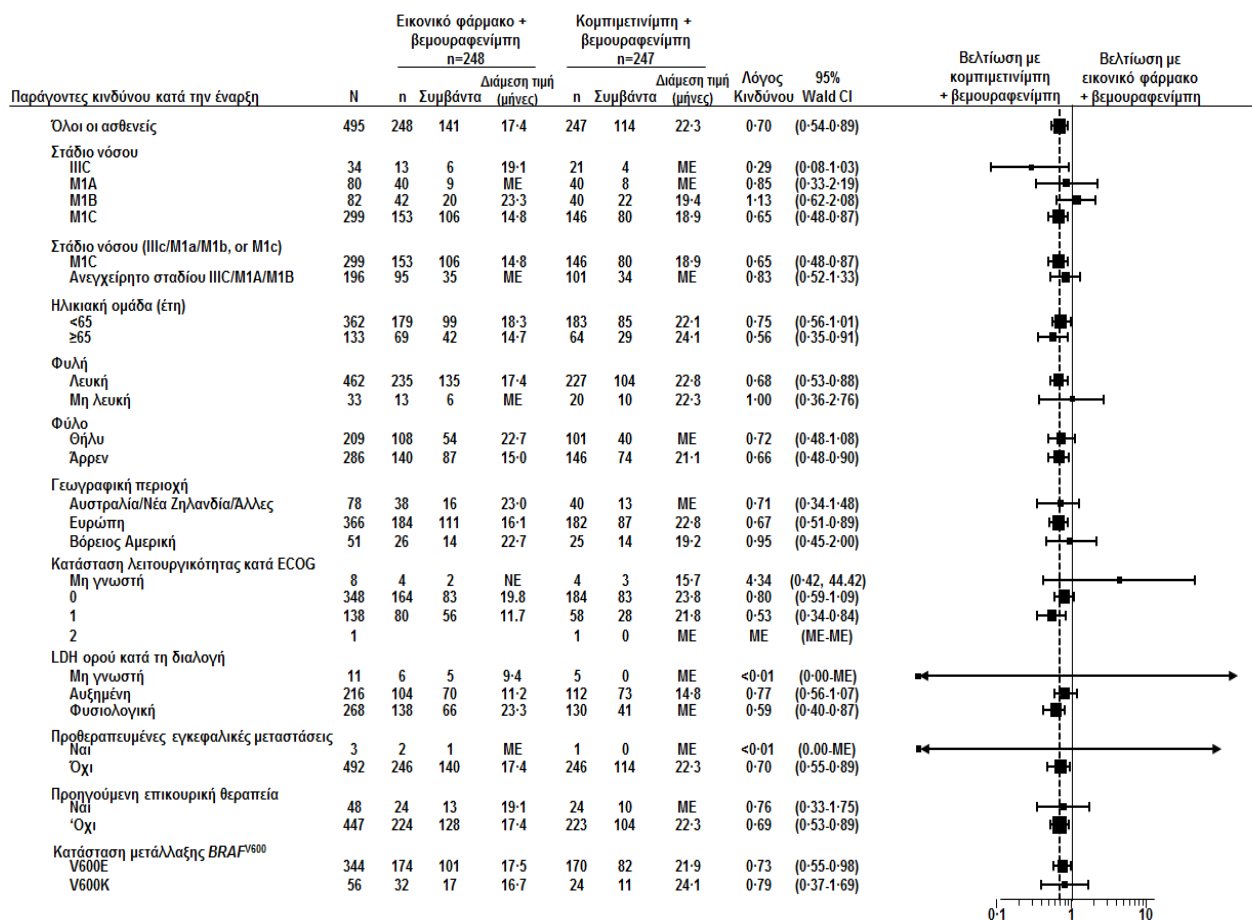
Η τελική ανάλυση του OS για τη Μελέτη GO28141 διενεργήθηκε με καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων στις 28 Αυγούστου 2015. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στο OS σε ασθενείς που εντάχθηκαν στο σκέλος του Cotellic συν βεμουραφενίμπη συγκριτικά με το σκέλος του

εικονικού φαρμάκου συν βεμουραφενίμπη (Εικόνα 1). Οι εκτιμώμενες τιμές του OS στο 1-έτος (75%) και στα 2-έτη (48%) για το Cotellic συν βεμουραφενίμπη ήταν υψηλότερες από εκείνες για το εικονικό φάρμακο συν βεμουραφενίμπη (64% και 38% αντίστοιχα).

Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για την τελική συνολική επιβίωση – Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων: 28 Αυγούστου 2015)



Εικόνα 2 Διάγραμμα τύπου Forest για τους λόγους κινδύνου των τελικών αναλύσεων της συνολικής επιβίωσης μεταξύ των υποπληθυσμών– Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων: 28 Αυγούστου 2015)



Η συνολική κατάσταση της υγείας/η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ανά αναφορά ασθενούς μετρήθηκαν με τη χρήση του Ερωτηματολογίου για την Ποιότητα Ζωής EORTC – Core 30 (QLQ-C30). Οι τιμές για όλες τις λειτουργικές περιοχές και τα περισσότερα συμπτώματα (απώλεια όρεξης, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος, δύσπνοια, πόνος, κόπωση) έδειξαν ότι η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας και δεν επέδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή (όλες οι τιμές ήταν ≤10 βαθμοί μεταβολή από την αρχική τιμή).

Μελέτη NO25395 (BRIM7)

Η αποτελεσματικότητα του Cotellic αξιολογήθηκε στη Μελέτη Φάσης Ib, NO25395, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια, την ανεκτικότητα, τη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα του Cotellic όταν προστίθεται στη βεμουραφενίμπη για τη θεραπεία των ασθενών με θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600 (όπως ανιχνεύεται από τη δοκιμασία για μετάλλαξη cobas® 4800 BRAF V600) ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα.

Στην εν λόγω μελέτη έλαβαν θεραπεία με Cotellic και βεμουραφενίμπη 129 ασθενείς: 63 ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα BRAF (BRAFi) και 66 ασθενείς είχαν εμφανίσει προηγούμενη εξέλιξη της νόσου με την προηγούμενη θεραπεία με βεμουραφενίμπη. Μεταξύ των 63 πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με BRAFi, 20 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για το προχωρημένο μελάνωμα με την πλειοψηφία αυτών (80%) να έχουν λάβει ανοσοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα του πρωτοθεραπευόμενου πληθυσμού με BRAFi από τη Μελέτη NO25395 ήταν γενικά συνεπή με αυτά της Μελέτης GO28141. Οι πρωτοθεραπευόμενοι με BRAFi-ασθενείς (n=63) πέτυχαν 87% ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της πλήρους ανταπόκρισης στο 16% των ασθενών. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 14,3 μήνες. Η

διάμεση PFS για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με BRAFi ήταν 13,8 μήνες, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 20,6 μήνες.

Μεταξύ των ασθενών που είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με τη βεμουραφενίμπη ($n=66$), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 15%. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 6,8 μήνες. Η διάμεση PFS για τους ασθενείς που είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με τη βεμουραφενίμπη ήταν 2,8 μήνες, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 8,1 μήνες.

Στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με αναστολέα BRAF, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 28,5 μήνες (95% ΔΕ 23,3-34,6). Στους ασθενείς που είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με τη θεραπεία με αναστολέα BRAF, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8,4 μήνες (95% ΔΕ 6,7-11,1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη φάσης I/II, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, κλιμάκωσης της δόσης διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 18 ετών, $n=55$) για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της φαρμακοκινητικής του Cotellic. Η μελέτη συμπεριέλαβε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους με γνωστή ή πιθανολογούμενη ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK, για τους οποίους η καθιερωμένη θεραπεία έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική ή μη ανεκτή ή για τους οποίους δεν υπάρχουν καθιερωμένες θεραπευτικές επιλογές ίασης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με έως και 60 mg Cotellic από του στόματος άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1-21 κάθε κύκλου 28 ημερών. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλό με μόνο 2 μερικές ανταποκρίσεις (3,6%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση των 60 mg σε ασθενείς με καρκίνο, η κομπιμετινίμπη εμφάνισε μέτριο ρυθμό απορρόφησης με διάμεσο T_{max} 2,4 ωρών. Η μέση C_{max} και AUC_{0-24} σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 273 ng/mL και 4340 ng.h/mL, αντίστοιχα. Ο μέσος λόγος συσσώρευσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 2,4 φορές. Η κομπιμετινίμπη έχει γραμμική φαρμακοκινητική στο δοσολογικό εύρος των ~3,5 mg έως 100 mg.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της κομπιμετινίμπης ήταν 45,9% (90% ΔΕ: 39,7%, 53,1%) σε υγιή άτομα. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη ισοζυγίου ανθρώπινης μάζας σε υγιή άτομα, και έδειξε ότι η κομπιμετινίμπη μεταβολίζεται εκτενώς και απεκκρίνεται στα κόπρανα. Το κλάσμα που απορροφήθηκε ήταν ~88% επιδεικνύοντας υψηλή απορρόφηση και μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Η φαρμακοκινητική της κομπιμετινίμπης δεν μεταβλήθηκε όταν χορηγήθηκε σε κατάσταση σίτισης (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας σε υγιή άτομα. Από τη στιγμή που η τροφή δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της κομπιμετινίμπης, μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η κομπιμετινίμπη είναι συνδεδεμένη κατά 94,8% με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro*. Δεν παρατηρήθηκε επιλεκτική δέσμευση στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα (λόγος αίματος προς πλάσμα 0,93).

Ο όγκος κατανομής ήταν 1.050 L στα υγιή άτομα με χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης των 2 mg. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 806 L σε ασθενείς με καρκίνο βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Η κομπιμετινίμπη είναι ένα υπόστρωμα της P-gr *in vitro*. Δεν είναι γνωστή η μεταφορά διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Βιομετασχηματισμός

Η οξείδωση από το CYP3A και η γλυκουρονιδίωση από το UGT2B7 εμφανίζονται να είναι τα κύρια μονοπάτια του μεταβολισμού της κομπιμετινίμης. Η κομπιμετινίμη είναι το επικρατέστερο μόριο στο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκαν οξειδωτικοί μεταβολίτες υψηλότεροι από το 10% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας ή ειδικοί για τον άνθρωπο μεταβολίτες στο πλάσμα. Το αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν στα κόπρανα και τα ούρα αιτιολογούσε το 6,6% και 1,6% της χορηγηθείσας δόσης, αντίστοιχα, καταδεικνύοντας ότι η κομπιμετινίμη μεταβολίζεται κυρίως με ελάχιστη νεφρική αποβολή. Τα *in vitro* δεδομένα καταδεικνύουν ότι η κομπιμετινίμη δεν είναι αναστολέας των OAT1, OAT3 ή OCT2.

Αποβολή

Η κομπιμετινίμη και οι μεταβολίτες της χαρακτηρίστηκαν σε μία μελέτη ισοζυγίου μάζας σε υγιή άτομα. Κατά μέσο όρο, το 94% της δόσης ανακτήθηκε μέσα σε 17 ημέρες. Η κομπιμετινίμη μεταβολίστηκε εκτενώς και αποβλήθηκε στα κόπρανα.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 2 mg κομπιμετινίμης, η μέση κάθαρση στο πλάσμα (CL) ήταν 10,7 L/ώρα. Η μέση φαινομενική CL μετά από την από του στόματος χορήγηση των 60 mg σε ασθενείς με καρκίνο ήταν 13,8 L/ώρα.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής μετά από την από του στόματος χορήγηση της κομπιμετινίμης ήταν 43,6 ώρες (εύρος: 23,1 έως 69,6 ώρες). Επομένως, ενδέχεται να χρειαστούν έως και 2 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας για να απομακρυνθεί πλήρως η κομπιμετινίμη από τη συστηματική κυκλοφορία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, το φύλο, η φυλή, η εθνικότητα, η αρχική κατάσταση ECOG, η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της κομπιμετινίμης. Η ηλικία και το σωματικό βάρος κατά την έναρξη εντοπίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές στην κάθαρση της κομπιμετινίμης και στον όγκο κατανομής, αντίστοιχα. Ωστόσο, η ανάλυση ευαισθησίας υποδεικνύει ότι καμία από αυτές τις συμμεταβλητές δεν είχε κλινικά σημαντικό αντίκτυπο στην έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Φύλο

Το φύλο δεν έχει επίδραση στην έκθεση της κομπιμετινίμης, βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιελάμβανε 210 γυναίκες και 277 άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν έχει επίδραση στην έκθεση της κομπιμετινίμης, βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιελάμβανε 133 ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει των προκλινικών δεδομένων και της μελέτης ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους, η κομπιμετινίμη κυρίως μεταβολίζεται, με ελάχιστη νεφρική αποβολή. Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα από 151 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CRCL) 60 έως κάτω από 90 mL/λεπτό), 48 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL 30 έως λιγότερο από 60 mL/λεπτό), και 286 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CRCL μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/λεπτό) έδειξε ότι η CRCL δεν είχε καμία ουσιαστική επίδραση στην έκθεση της κομπιμετινίμης.

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την έκθεση στην κομπιμετινίμη βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για το Cotellix σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της κομπιμετινίμης αξιολογήθηκε σε 6 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A), σε 6 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), σε 6 άτομα με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (Child Pugh C) και σε 10 υγιή άτομα. Οι συστηματικές εκθέσεις στη συνολική κομπιμετινίμη μετά από μία δόση ήταν παρόμοιες στα άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υγιή άτομα, ενώ τα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής είχαν χαμηλότερες εκθέσεις στη συνολική κομπιμετινίμη ($AUC_{0-\infty}$ διάμεσος γεωμετρικός λόγος 0,69 συγκριτικά με τα υγιή άτομα), το οποίο δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Οι εκθέσεις στη μη δεσμευμένη κομπιμετινίμη ήταν παρόμοιες μεταξύ των ατόμων με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ενώ τα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής είχαν περίπου 2 φορές υψηλότερες εκθέσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μέγιστη ανεκτή δόση (maximum tolerated dose, MTD) σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο για τα σκεύασματα δισκίου και εναιωρήματος δηλώθηκε σε 0,8 mg/kg/ημέρα και 1,0 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι γεωμετρικές μέσες εκθέσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CV%) σε παιδιατρικούς ασθενείς στη δηλωμένη MTD του 1,0 mg/kg/ημέρα (σκεύασμα εναιωρήματος) ήταν $C_{max,ss}$ 142 ng/mL (79,5%) και $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.h/mL (87,0%), που είναι περίπου 50% χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές σε ενήλικες ασθενείς στη δόση των 60 mg άπαξ ημερησίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την κομπιμετινίμη. Οι τυπικές μελέτες γονοτοξικότητας με την κομπιμετινίμη ήταν αρνητικές.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί με την κομπιμετινίμη καμία ειδική μελέτη γονιμότητας σε ζώα. Στις τοξικολογικές μελέτες, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές μεταβολές σε αναπαραγωγικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης απόπτωσης/νέκρωσης των ωχρών σωματίων και του σπερματικού πόρου, των επιδιδυμικών και κολπικών επιθηλιακών κυττάρων σε αρουραίους, και των επιδιδυμικών επιθηλιακών κυττάρων σε σκύλους. Η κλινική σημασία αυτού είναι άγνωστη.

Όταν χορηγήθηκε σε εγκύους αρουραίους, η κομπιμετινίμη προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκές δυσπλασίες των μεγάλων αγγείων και του κρανίου σε συστηματικές εκθέσεις παρόμοιες με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της κομπιμετινίμης σε συνδυασμό με βεμουραφενίμη δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*. *In vitro*, η κομπιμετινίμη οδήγησε σε μέτρια αναστολή του διαύλου ιόντων hERG ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/mL]), η οποία είναι περίπου 18 φορές υψηλότερη από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) στα 60 mg της δόσης που πρόκειται να κυκλοφορήσει στην αγορά (μη δεσμευμένη $C_{max} = 14 \text{ ng/mL}$ [0,03 μM]).

Μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους εντόπισαν γενικά αναστρέψιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο μυελό των οστών, τη γαστρεντερική οδό, το δέρμα, τον θύμο αδένα, τα επινεφρίδια, το ήπαρ, τον σπλήνα, τους λεμφαδένες, τους νεφρούς, την καρδιά, τις ωοθήκες και τον κόλπο σε εκθέσεις πλάσματος κάτω από τα κλινικά αποτελεσματικά επίπεδα. Οι δοσο-περιοριστικές τοξικότητες περιελάμβαναν τις δερματικές εξελκώσεις, τα επιφανειακά εξιδρώματα, και την ακάνθωση σε αρουραίους και τη χρόνια ενεργό φλεγμονή και εκφύλιση του οισοφάγου που σχετίζεται με ποικίλους βαθμούς γαστρεντεροπάθειας σε σκύλους.

Σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε νεαρούς αρουραίους, οι συστηματικές εκθέσεις της κομπιμετινίμης ήταν 2 έως 11 φορές υψηλότερες στην ημέρα 10 μετά από τη γέννηση

σε σχέση με την ημέρα 38 μετά από τη γέννηση όταν οι εκθέσεις ήταν παρόμοιες με αυτές στους ενήλικες αρουραίους. Στους νεαρούς αρουραίους, η χορήγηση της κομπιμετινίμπης οδήγησε σε παρόμοιες μεταβολές με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κύριες τοξικολογικές μελέτες σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των αναστρέψιμων εκφυλιστικών αλλοιώσεων στον θύμο αδένα και το ήπαρ, του μειωμένου βάρους του σπλήνα και του θυρεοειδούς/παραθυρεοειδούς, της αυξημένης μάζας φωσφόρου, χολερυθρίνης και ερυθροκυττάρων και των μειωμένων τριγλυκεριδίων. Σημειώθηκε θνησιμότητα σε ζώα νεαρής ηλικίας σε δόση (3 mg/kg), η οποία δεν οδήγησε σε θνησιμότητα σε ενήλικα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Καρμελλόζη νατρίου/χορ διασταυρούμενη (E468)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης (E 553b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυψέλη PVC/PVDC, η οποία περιέχει 21 δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 63 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1048/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cotellic 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
κομπιμετινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιφουμαρική κομπιμετινίμη ισοδύναμη με 20 mg κομπιμετινίμης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα δισκία περιέχουν επίσης λακτόζη. Για περαιτέρω πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1048/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

cotellic

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cotellic 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
κομπιμετινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Cotellic 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία κομπιμετινίμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cotellic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cotellic
3. Πώς να πάρετε το Cotellic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cotellic
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cotellic και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Cotellic

Το Cotellic είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία κομπιμετινίμη.

Ποια είναι η χρήση του Cotellic

Το Cotellic χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με έναν τύπο καρκίνου του δέρματος, ο οποίος ονομάζεται μελάνωμα και ο οποίος έχει εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

- Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται βεμουραφενίμη.
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς, των οποίων ο καρκίνος φέρει μεταβολή (μετάλλαξη) σε μία πρωτεΐνη, η οποία ονομάζεται "BRAF". Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση γι' αυτή τη μετάλλαξη. Η μεταβολή αυτή ενδέχεται να έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη μελανώματος.

Πώς δρα το Cotellic

Το Cotellic στοχεύει μία πρωτεΐνη, η οποία ονομάζεται "MEK" και η οποία είναι σημαντική για τον έλεγχο της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Όταν το Cotellic χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη βεμουραφενίμη (η οποία στοχεύει την αλλοιωμένη πρωτεΐνη "BRAF"), επιβραδύνει περαιτέρω ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cotellic

Μην πάρετε το Cotellic:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κομπιμετινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε βέβαιος/η, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Cotellic.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Cotellic, εάν έχετε:

- **Αιμορραγία**

Το Cotellic μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία βαριάς μορφής, ειδικά στον εγκέφαλο ή το στομάχι σας (βλ. επίσης «Αιμορραγία βαριάς μορφής» στην Παράγραφο 4). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: πονοκεφάλους, ζάλη, αίσθημα αδυναμίας, αίμα στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα και αιματέμεση (έμετο με αίμα).

- **Οφθαλμικά προβλήματα**

Το Cotellic μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά προβλήματα (βλέπε, επίσης, «Οφθαλμικά προβλήματα (όρασης)» στην Παράγραφο 4). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα: θامπή όραση, αλλοιωμένη όραση, μερικώς ελλιπή όραση ή οποιεσδήποτε άλλες μεταβολές στην όρασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει τα μάτια σας εάν έχετε τυχόν νέα ή επιδεινούμενα προβλήματα με την όρασή σας ενώ λαμβάνετε το Cotellic.

- **Καρδιακά προβλήματα**

Το Cotellic μπορεί να μειώσει την ποσότητα του αίματος που αντλείται από την καρδιά σας (βλέπε επίσης «Καρδιακά προβλήματα» στην Παράγραφο 4). Ο γιατρός σας θα πρέπει να διενεργήσει εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Cotellic προκειμένου να ελέγξει πόσο καλά μπορεί να αντλήσει αίμα η καρδιά σας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν νοιώθετε ότι η καρδιά σας χτυπά δυνατά, γρήγορα ή ακανόνιστα, ή εάν εμφανίσετε: ζάλη, ελαφριά ζάλη (αίσθημα λιποθυμίας), δύσπνοια, κόπωση, ή οίδημα (πρήξιμο) στα πόδια.

- **Ηπατικά προβλήματα**

Το Cotellic μπορεί να αυξήσει τις τιμές ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα διενεργήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει αυτές τις τιμές και να παρακολουθήσει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.

- **Μυϊκά προβλήματα**

Το Cotellic μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης, ενός ενζύμου που εντοπίζεται κυρίως στους μύες, στην καρδιά και τον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο μυϊκής βλάβης (ραβδομυόλυσης) (βλ. επίσης «Μυϊκά προβλήματα» στην Παράγραφο 4). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για να το παρακολουθήσει. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα: μυϊκούς πόνους, μυϊκούς σπασμούς, αδυναμία, ή σκουρόχρωμα ή ερυθρού χρώματος ούρα.

- **Διάρροια**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε διάρροια. Η διάρροια βαριάς μορφής μπορεί να προκαλέσει απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση). Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας σχετικά με το τι θα πρέπει να κάνετε για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της διάρροιας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cotellic δεν συνιστάται για τα παιδιά και τους εφήβους. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cotellic σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Cotellic

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το Cotellic μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Cotellic.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Cotellic, εάν λαμβάνετε:

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, βορικοναζόλη, ριφαμπικίνη, ποζακοναζόλη, φλουκοναζόλη, μικοναζόλη	για ορισμένες μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις
ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, λοπιναβίρη, δελαβιρδίνη, αμπρεναβίρη, φοσαμπρεναβίρη	για τη λοίμωξη από HIV
τελαπρεβίρη	για την ηπατίτιδα C
νεφαδοζόνη	για την κατάθλιψη
αμιωδαρόνη	για τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό
διλτιαζέμη, βεραπαμίλη	για την υψηλή αρτηριακή πίεση
ιματινίμπη	για τον καρκίνο
καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη	για τις επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς)
Βαλσαμόχορτο (St John Wort)	φυτικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης. Είναι διαθέσιμο χωρίς συνταγή.

Το Cotellic με τροφή και ποτό

Αποφύγετε τη λήψη του Cotellic μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ. Αυτό οφείλεται στο ότι μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Cotellic στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Το Cotellic δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης - παρόλο που οι επιδράσεις του Cotellic δεν έχουν μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες, μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη ή γενετικές ανωμαλίες στο αγέννητο έμβρυο.
- Εάν μέινετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cotellic ή σε διάστημα 3 μηνών μετά από την τελευταία σας δόση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Δεν είναι γνωστό εάν το Cotellic διέρχεται στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους από τη λήψη του Cotellic, εάν θηλάζετε.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν δύο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, όπως είναι το προφυλακτικό ή άλλη μέθοδος φραγμού (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη αντισύλληψη για την περίπτωσή σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cotellic μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Αποφύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας ή άλλα προβλήματα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας π.χ. εάν αισθάνεστε ζάλη ή κόπωση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος/η.

Το Cotellic περιέχει λακτόζη και νάτριο

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη (είδος σακχάρου). Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Cotellic

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 3 δισκία (συνολικά 60 mg) μία φορά την ημέρα.

- Παίρνετε τα δισκία κάθε μέρα για 21 μέρες (ονομάζεται "περίοδος θεραπείας").
- Μετά από τις 21 ημέρες, μην παίρνετε δισκία Cotellic για 7 ημέρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαλείμματος 7 ημερών στη θεραπεία με Cotellic, θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε βεμουραφενίμπη σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Ξεκινήστε την επόμενη περίοδο θεραπείας 21 ημερών με το Cotellic μετά από το διάλειμμα των 7 ημερών.
- Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας, να σταματήσει τη θεραπεία προσωρινά ή οριστικά. Πρέπει πάντοτε να παίρνετε το Cotellic αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Λήψη του φαρμάκου

- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό.
- Το Cotellic μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν κάνετε έμετο

Εάν κάνετε έμετο μετά από τη λήψη του Cotellic, μην πάρετε επιπλέον δόση του Cotellic την ίδια ημέρα. Συνεχίστε να λαμβάνετε φυσιολογικά το Cotellic, την επόμενη ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cotellic από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cotellic από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό. Έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cotellic

- Εάν απομένουν περισσότερες από 12 ώρες για την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες για την επόμενη δόση σας, παρακάμψτε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στη συνήθη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Cotellic

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Cotellic για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας, να σταματήσει τη θεραπεία προσωρινά ή οριστικά.

Παρακαλείστε, επίσης, να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της βεμουραφενίμπης, η οποία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Cotellic.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω ή εάν αυτές επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αιμορραγία βαριάς μορφής (συχνή: ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Το Cotellic μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία βαριάς μορφής, ειδικά στον εγκέφαλο ή το στομάχι σας. Ανάλογα με το σημείο της αιμορραγίας, τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- πονοκεφάλους, ζάλη ή αδυναμία
- αιματέμεση (έμετος με αίμα)
- πόνο στην περιοχή της κοιλιάς
- ερυθρού ή μαύρου χρώματος κόπρανα

Οφθαλμικά προβλήματα (όρασης) (πολύ συχνά: ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Το Cotellic μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικά προβλήματα. Ορισμένα από αυτά τα οφθαλμικά προβλήματα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της «ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας» (συσσώρευσης υγρού κάτω από τον αμφιβληστροειδή στον οφθαλμό). Τα συμπτώματα της ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας περιλαμβάνουν:

- θαμπή όραση
- αλλοιωμένη όραση
- μερικώς ελλιπή όραση
- τυχόν άλλες μεταβολές στην όρασή σας.

Καρδιακά προβλήματα (συχνά: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Το Cotellic μπορεί να μειώσει την ποσότητα του αίματος που αντλείται από την καρδιά σας. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα ελαφριάς ζάλης (αίσθημα λιποθυμίας)
- αίσθημα δύσπνοιας
- αίσθημα κόπωσης
- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπά δυνατά, γρήγορα ή ακανόνιστα
- οίδημα (πρήξιμο) στα πόδια.

Μυϊκά προβλήματα (όχι συχνά: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Το Cotellic μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των μυών (ραβδομυόλυση) και τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- μυϊκούς πόνους
- μυϊκούς σπασμούς και αδυναμία
- σκουρόχρωμα ή ερυθρού χρώματος ούρα.

Διάρροια (πολύ συχνή: μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε διάρροια και ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας όσον αφορά το τι θα πρέπει να κάνετε για να βοηθήσετε στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση της διάρροιας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένη ευαισθησία δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία
- δερματικό εξάνθημα
- τάση για έμετο (ναυτία)
- πυρετός
- ρίγη

- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος)
- μη φυσιολογικές εργαστηριακές αιματολογικές τιμές οι οποίες σχετίζονται με την κρεατινική φωσφοκινάση, ένα ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τον σκελετικό μυ
- έμετος
- δερματικό εξάνθημα με επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή επηρμένη διόγκωση σαν ακμή
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αναιμία (χαμηλό επίπεδο ερυθροκυττάρων)
- αιμορραγία
- μη φυσιολογική πάχυνση του δέρματος
- πρήξιμο συνήθως στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- φαγούρα ή ξηροδερμία.
- αφθώδη έλκη, στοματικά έλκη, φλεγμονή των βλεννογόνων (στοματίτιδα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ορισμένοι τύποι καρκίνου του δέρματος όπως βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και κερατοακάνθωμα
- αφυδάτωση, όταν το σώμα σας δεν έχει αρκετά υγρά
- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου ή νατρίου (εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- αυξημένο επίπεδο γλυκόζης (εμφανίζεται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- αυξημένη ηπατική χρωστική (η οποία ονομάζεται «χολερυθρίνη») στο αίμα. Τα σημεία περιλαμβάνουν κίτρινη όψη του δέρματος ή των οφθαλμών
- φλεγμονή των πνευμόνων, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή, και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (η οποία ονομάζεται «πνευμονίτιδα»).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cotellic

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά από την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο εξωτερικό κουτί μετά από EXP (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cotellic

- Η δραστική ουσία είναι η κομπιμετινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιφουμαρική κομπιμετινίμη, ισοδύναμη με 20 mg κομπιμετινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι (βλέπε Παράγραφο 2 «Το Cotellic περιέχει λακτόζη και νάτριο»):
 - μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, και στεατικό μαγνήσιο στον πυρήνα του δισκίου, και

- πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη και τάλκης στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο.

Εμφάνιση του Cotellic και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Cotellic είναι λευκά, στρογγυλά με την ένδειξη "COB" χαραγμένη στη μία πλευρά. Διατίθεται ένα μέγεθος συσκευασίας: 63 δισκία (3 κυψέλες των 21 δισκίων).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Belgie/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Тηλ.: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Τηλ.: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Τηλ.: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.