

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cotellic 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kobimetinibihemifumaraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kobimetinibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 36 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on noin 6,6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu COB.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cotellic on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä vemurafenibin kanssa leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF V600 mutaatio (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmällä ja valvottava sen toteutumista.

Ennen hoidon aloittamista potilaan melanoomakasvaimen BRAF V600 mutaatiostatus on varmistettava validoidulla testillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus

Suosittelun Cotellic-annos on 60 mg (kolme 20 mg:n tablettia) kerran päivässä.

Cotellic-tabletteja otetaan 28 päivän sykleinä. Yksi annos koostuu kolmesta 20 mg:n tabletista (60 mg). Annoksia otetaan kerran päivässä 21 peräkkäisenä päivänä (hoitojakso: päivät 1–21), minkä jälkeen pidetään 7 päivän hoitotauko (hoitotauko: päivät 22–28). Seuraava Cotellic-hoitosykli pitää aloittaa aina 7 päivän hoitotauon päättymisen jälkeen.

Ks. vemurafenibin annostus sen valmisteyhteenvedosta.

Hoidon kesto

Cotellic-hoitoa pitää jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä tai kunnes ilmaantuu kestäättömiä haittavaikutuksia (ks. taulukko 1 jäljempänä).

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, se voidaan ottaa viimeistään 12 tuntia ennen seuraavaa annosta, jotta tablettien ottamista kerran päivässä voidaan jatkaa.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa Cotellic-tabletin ottamisen jälkeen, hän ei saa sinä päivänä ottaa uutta annosta, vaan hoitoa jatketaan seuraavana päivänä lääkärin antaman ohjeen mukaisesti.

Yleiset annosmuutokset

Päätöksen joko toisen tai kummankin lääkkeen annoksen pienentämisestä pitää perustua lääkkeen määränneen lääkärin tekemään potilaskohtaiseen arvioon hoidon turvallisuudesta ja siedettävyydestä. Cotellic-hoidon annostuksen muutokset voidaan tehdä riippumatta vemurafenibin annostuksen muutoksista.

Jos annoksia jää toksisuuden vuoksi ottamatta, näitä annoksia ei saa korvata. Kun annosta on pienennetty, sitä ei saa enää myöhemmin suurentaa.

Yleiset ohjeet Cotellic-hoidon annostuksen muutoksiin on taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositukset Cotellic-hoidon annostuksen muutoksiin

Vaikeusaste (CTC-AE)*	Suositeltu Cotellic-annos
1. tai 2. aste (siedettävä)	Annosta ei pienennetä. Cotellic-hoitoa jatketaan annoksina 60 mg kerran päivässä (3 tablettia)
2. aste (sietämätön) tai 3./4. aste	
1. esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieventyvät tasolle ≤ 1 , jatka hoitoa annoksina 40 mg kerran päivässä (2 tablettia)
2. esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieventyvät tasolle ≤ 1 , jatka hoitoa annoksina 20 mg kerran päivässä (1 tabletti)
3. esiintymiskerta	Harkitse hoidon lopettamista pysyvästi

*Kliinisten häiriötapauksien vaikeusaste on määritetty CTC-AE-kriteerien version 4 mukaan (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0)

Ohjeet annostuksen muutoksiin verenvuotojen yhteydessä

4. asteen tapahtumat tai aivoverenvuoto: Cotellic-hoito pitää keskeyttää. Jos verenvuototapahtuma liittyy Cotellic-hoitoon, Cotellic-hoito pitää lopettaa pysyvästi.

3. asteen tapahtumat: Cotellic-hoito pitää keskeyttää tutkimuksen ajaksi, jotta vältetään sen mahdollinen osuus tapahtumaan. Cotellic-hoidon annostusmuutosten tehosta verenvuototapahtumiin ei ole tietoja. Cotellic-hoidon jatkamista on arvioitava kliinisesti. Kun Cotellic-hoito keskeytetään, vemurafenibin käyttöä voidaan jatkaa, jos se on kliinisesti aiheellista.

Ohjeet annostuksen muutoksiin sydämen vasemman kammion toimintahäiriön yhteydessä

Cotellic-hoidon lopettamista pysyvästi pitää harkita, jos sydänoireet liittyvät Cotellic-hoitoon eivätkä lievene hoidon tilapäisen keskeyttämisen jälkeen.

Taulukko 2. Cotellic-hoidon suositellut annostuksen muutokset, jos potilaan vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) pienenee lähtötilanteesta

Potilas	LVEF-arvo	Cotellic-hoidon suositeltu annostuksen muutos	LVEF-arvo hoitotauon jälkeen	Cotellic-hoidon suositeltu vuorokausiannos
Oireeton	≥ 50 % (tai 40–49 % ja < 10 %:n absoluuttinen pienene- minen lähtö- tilanteesta)	Jatka hoitoa aiemmalla annostuksella	Ei sovellu.	Ei sovellu.
	< 40 % (tai 40–49 % ja ≥ 10 %:n absoluuttinen pienene- minen lähtö- tilanteesta)	Keskeytä hoito 2 viikoksi	< 10 %:n absoluuttinen pieneminen lähtötilanteesta	1. esiintymiskerta: 40 mg
				2. esiintymiskerta: 20 mg
				3. esiintymiskerta: lopetta hoito pysyvästi
			< 40 % (tai ≥ 10 %:n absoluuttinen pieneminen lähtötilanteesta)	Lopeta hoito pysyvästi
Oireinen	Ei sovellu.	Keskeytä hoito 4 viikoksi	Oireeton ja < 10 %:n absoluuttinen pieneminen lähtötilanteesta	1. esiintymiskerta: 40 mg
				2. esiintymiskerta: 20 mg
				3. esiintymiskerta: lopetta hoito pysyvästi
			Oireeton ja < 40 % (tai ≥ 10 % absoluuttinen pieneminen lähtötilanteesta)	Lopeta hoito pysyvästi
			Oireinen LVEF- arvosta riippumatta	Lopeta hoito pysyvästi

Vemurafenibihoitoa voidaan jatkaa Cotellic-hoidon muuttamisen jälkeen, jos se on kliinisesti aiheellista.

Ohjeet annostuksen muutoksiin rabdomyolyysin ja kreatiinifosfokinaasipitoisuuden (CK) suurenemisen yhteydessä

Rabdomyolyysi tai oireinen kreatiinifosfokinaasipitoisuuden (CK) suureneminen:

Cotellic-hoito pitää keskeyttää. Jos rabdomyolyysi ei parane tai oireinen CK-pitoisuuden suureneminen ei korjaudu neljän viikon kuluessa, Cotellic-hoito pitää lopettaa pysyvästi. Jos vaikeusaste vähenee neljän viikon kuluessa vähintään yhden asteen, Cotellic-hoitoa voidaan jatkaa 20 mg pienemmällä annoksella, jos se on kliinisesti aiheellista. Potilasta pitää seurata tarkoin. Kun Cotellic-hoitoa muutetaan, vemurafenibihoitoa voidaan jatkaa.

Oireeton kreatiinifosfokinaasipitoisuuden (CK) suureneminen:

4. aste: Cotellic-hoito pitää keskeyttää. Jos CK-pitoisuuden suureneminen ei korjaudu neljän viikon kuluessa hoidon keskeyttämisestä ≤ 3 . asteeseen, Cotellic-hoito pitää lopettaa pysyvästi. Jos CK-pitoisuus korjautuu neljän viikon kuluessa ≤ 3 . asteeseen, Cotellic-hoitoa voidaan jatkaa 20 mg pienemmällä annoksella, jos se on kliinisesti aiheellista, ja potilasta pitää seurata tarkoin. Kun Cotellic-hoitoa muutetaan, vemurafenibihoitoa voidaan jatkaa.

≤ 3 . aste: Kun rabdomyolyyysi on suljettu pois, Cotellic-annosta ei tarvitse muuttaa.

Ohjeet Cotellic-hoidon annostuksen muutoksiin yhdistelmäkäytössä vemurafenibin kanssa

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuudet

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten 1. ja 2. asteen poikkeavuuksien yhteydessä Cotellic- ja vemurafenibihoitoa pitää jatkaa lääkärin määräämällä annoksella.

3. aste: Cotellic-hoitoa pitää jatkaa lääkärin määräämällä annoksella. Vemurafenibiannosta voidaan pienentää kliinisen tarpeen mukaisesti. Ks. vemurafenibin valmisteyhteenvedo.

4. aste:

Cotellic- ja vemurafenibihoito pitää keskeyttää. Jos maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuudet lievenevät 4 viikon kuluessa tasolle ≤ 1 , Cotellic-hoitoa pitää jatkaa 20 mg pienemmällä annoksella ja vemurafenibihoitoa kliinisesti sopivalla annoksella sen valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Cotellic- ja vemurafenibihoito pitää lopettaa, jos maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuudet eivät lievene 4 viikon kuluessa tasolle ≤ 1 tai jos maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten 4. asteen poikkeavuudet uusiutuvat sen jälkeen, kun ne ovat aluksi lieventyneet.

Valoyliherkkyys

≤ 2 . asteen (siedettävä) valoyliherkkyys on hoidettava tukihoidolla.

2. asteen (sietämätön) tai ≥ 3 . asteen valoyliherkkyys: Cotellic- ja vemurafenibihoito pitää keskeyttää, kunnes oireet lievenevät tasolle ≤ 1 . Hoitoa voidaan jatkaa Cotellic-annosta muuttamatta. Vemurafenibiannosta pitää pienentää kliinisen tarpeen mukaisesti, ks. lisätietoja vemurafenibin valmisteyhteenvedosta.

Ihottuma

Cotellic- tai vemurafenibihoidon yhteydessä voi esiintyä ihottumaa. Cotellic- ja/tai vemurafenibihoito voidaan joko keskeyttää tilapäisesti ja/tai annosta pienentää kliinisen tarpeen mukaisesti. Lisäksi:

≤ 2 . asteen (siedettävä) ihottuma pitää hoitaa tukihoidolla. Cotellic-hoitoa voidaan jatkaa annosta muuttamatta.

2. asteen (sietämätön) tai ≥ 3 . asteen aknetyyppinen ihottuma: Taulukossa 1 annettuja yleisiä suosituksia Cotellic-hoidon annostuksen muutoksista pitää noudattaa. Vemurafenibihoitoa voidaan jatkaa Cotellic-hoidon muuttamisen jälkeen (jos se on kliinisesti aiheellista).

2. asteen (sietämätön) tai ≥ 3 . asteen makulopapulaarinen tai muu kuin aknetyyppinen ihottuma: Cotellic-hoitoa voidaan jatkaa ilman annostuksen muutoksia, jos se on kliinisesti aiheellista. Vemurafenibihoito pitää joko keskeyttää tilapäisesti ja/tai annosta pienentää, ks. lisätietoja vemurafenibin valmisteyhteenvedosta.

QT-ajan piteneminen

Jos QTc-aika on hoidon aikana yli 500 millisekuntia, ks. vemurafenibin annosmuutokset vemurafenibin valmisteyhteenvedosta (kohta 4.2). Cotellic-annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdistelmänä vemurafenibin kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosmuutokset eivät ole tarpeen ≥ 65 -vuotiaita potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutoksia ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella suositella (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Cotellic-hoidosta on hyvin vähän tietoa eikä vaikutusta voida siksi sulkea pois. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Cotellic-hoidossa pitää olla varovainen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutoksia ei suositella. Sitoutumattoman kobimetinibin pitoisuudet plasmassa saattavat olla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suuremmat kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohta 5.2). Cotellic-hoidon yhteydessä voi esiintyä maksan laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joten minkä tahansa vaikeusasteen maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen (ks. kohta 4.4).

Muut kuin valkoihoiset potilaat

Cotellic-hoidon turvallisuutta ja tehoa muiden kuin valkoihoisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Cotellic-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Antotapa

Cotellic otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa. Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen kuin potilas aloittaa Cotellic-valmisteiden ja vemurafenibin yhdistelmän käytön, potilaan kasvaimen BRAF V600 mutaatiopositiivisuusstatus pitää varmistaa validoidulla testillä.

Cotellic yhdistelmänä vemurafenibin kanssa potilaille, joiden sairaus on edennyt BRAF:n estäjähoidon aikana

Cotellic-valmisteeseen ja vemurafenibin yhdistelmää käyttävistä potilaista, joiden sairaus on edennyt aiemman BRAF:n estäjähoidon aikana, on vähän tietoa. Nämä tiedot osoittavat, että yhdistelmähoidon teho on tässä potilasryhmässä heikompi (ks. kohta 5.1). Sen vuoksi potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet BRAF:n estäjähoitoa, pitää harkita muita hoitovaihtoehtoja ennen kuin heitä hoidetaan tällä lääkeyhdistelmällä. Hoitojen antamista peräkkäin sen jälkeen, kun sairaus on edennyt BRAF:n estäjähoidon aikana, ei ole tutkittu.

Cotellic yhdistelmänä vemurafenibin kanssa potilaille, joilla on etäpesäkkeitä aivoissa

Suppeat tiedot osoittavat, että Cotellic-valmisteeseen ja vemurafenibin yhdistelmän turvallisuus potilailla, joilla on BRAF V600 -mutaatiopositiivinen melanooma ja sen etäpesäkkeitä aivoissa, on yhdenmukainen Cotellic-valmisteeseen ja vemurafenibin yhdistelmän tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Cotellic-valmisteeseen ja vemurafenibin yhdistelmän tehoa näille potilaille ei ole arvioitu. Cotellic-valmisteeseen kallonsisäistä vaikutusta ei tiedetä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Verenvuodot

Verenvuotoja, myös vakavia verenvuotoja, voi esiintyä (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on verenvuotojen lisäriskitekijöitä, kuten etäpesäkkeitä aivoissa, ja/tai potilas käyttää samanaikaisesti verenvuotoriskiä lisääviä lääkkeitä (verihiutaleiden aggregaation estäjiä tai antikoagulantteja), hoidossa on oltava varovainen. Verenvuotojen hoito, ks. kohta 4.2.

Nesteinen verkkokalvosairaus

MEK:n estäjillä, kuten Cotellic-valmisteella, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu nesteistä verkkokalvosairautta (nesteiden kertymistä verkkokalvon kerrokseen) (ks. kohta 4.8). Suurin osa tapahtumista raportoitiin korioretinopatiana tai verkkokalvon irtaumana.

Ajan mediaani nesteisen verkkokalvosairauden ensimmäiseen esiintymiskertaan oli 1 kuukausi (vaihteluväli 0–9 kuukautta). Useimmat kliinisissä tutkimuksissa havaitut tapahtumat hävisivät tai lievenivät oireettomiksi 1. asteeseen, kun lääkkeen käyttö keskeytettiin tai annosta pienennettiin.

Potilaalta pitää tutkia jokaisen käynnin yhteydessä uusien näköhäiriöiden tai aiempien näköhäiriöiden pahenemisen oireet. Jos uuden näköhäiriön tai aiemman näköhäiriön pahenemisen oireita todetaan, suositellaan silmälääkärin tekemää tutkimusta. Jos nesteinen verkkokalvosairaus todetaan, Cotellic-hoito pitää keskeyttää, kunnes näköoireet lievenevät ≤ 1 . asteeseen. Nesteinen verkkokalvosairaus voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö

Cotellic-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä lähtötilanteesta (ks. kohta 4.8). Ajan mediaani tapahtumien ensimmäiseen esiintymiskertaan oli 4 kuukautta (vaihteluväli 1–13 kuukautta).

Vasemman kammion ejektiofraktio pitää määrittää ennen hoidon aloittamista, jotta saadaan lähtötilanteen arvo, ja tämän jälkeen se on määritettävä ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen ja vähintään 3 kuukauden välein tai kliinisen tarpeen mukaan, kunnes hoito lopetetaan. Sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen lähtötilanteesta voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Kaikilta Cotellic-hoitoa aiempaa pienemmällä annoksella jatkavilta potilailta pitää määrittää sydämen vasemman kammion ejektiofraktio noin 2 viikon, 4 viikon, 10 viikon ja 16 viikon jälkeen, ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaita, joiden sydämen vasemman kammion ejektiofraktio on lähtötilanteessa joko alle laitoskohtaisen normaaliarvon alarajan tai alle 50 %, ei ole tutkittu.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuudet

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuuksia voi esiintyä, kun Cotellic-valmistetta käytetään yhdistelmänä vemurafenibin kanssa sekä käytettäessä pelkästään vemurafenibia (ks. vemurafenibin valmisteyhtenveto).

Cotellic-hoitoa yhdistelmänä vemurafenibin kanssa saaneilla potilailla on havaittu maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuuksia, etenkin alaniiniaminotransferaasipitoisuuksien (ALAT), aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien (ASAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8).

Maksa-arvojen poikkeavuuksia pitää seurata maksan toimintaa mittaavilla laboratoriokeilla ennen yhdistelmähoidon aloittamista ja hoidon aikana kuukausittain tai tiheämmin, kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten 3. asteen poikkeavuudet pitää hoitaa keskeyttämällä vemurafenibihoito tai pienentämällä sen annosta. Hoida maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten 4. asteen poikkeavuudet keskeyttämällä sekä Cotellic- että vemurafenibihoito, pienentämällä niiden annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Rabdomyolyyysi ja kreatiinifosfokinaasipitoisuuden (CK) suureneminen

Cotellic-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu rabdomyolyyssia (ks. kohta 4.8).

Jos rabdomyolyyysi todetaan, Cotellic-hoito pitää keskeyttää, ja CK-pitoisuutta ja muita oireita pitää seurata, kunnes pitoisuus korjautuu ja oireet häviävät. Rabdomyolyyysin vaikeusasteesta riippuen saattaa olla tarpeen pienentää annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2).

Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla esiintyi myös 3. ja 4. asteen CK-pitoisuuden suurenemista, mukaan lukien oireetonta suurenemista yli lähtötilanteen (ks. kohta 4.8). Ajan mediaani CK-pitoisuuden ensimmäiseen 3. tai 4. asteen suurenemiseen oli 16 vuorokautta (vaihteluväli: 11 vuorokaudesta 10 kuukauteen); ajan mediaani täydelliseen korjautumiseen oli 16 vuorokautta (vaihteluväli: 2 vuorokaudesta 15 kuukauteen).

Seerumin CK- ja kreatiniinipitoisuus pitää määrittää ennen hoidon aloittamista, jotta saadaan lähtötilanteen arvot. Hoidon aikana niitä seurataan kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos seerumin CK-pitoisuus on suurentunut, tarkistetaan rabdomyolyyysin oireet ja löydökset tai muut syyt. Oireiden tai CK-pitoisuuden suurenemisen vaikeusasteesta riippuen saattaa olla tarpeen keskeyttää hoito, pienentää annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Cotellic-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ≥ 3 . asteen ja vakavaa ripulia. Ripuli pitää hoitaa ripulilääkkeillä ja tukihoidolla. Jos tukihoidosta huolimatta ilmaantuu ≥ 3 . asteen ripulia, Cotellic- ja vemurafenibihoito pitää keskeyttää, kunnes ripuli on lieventynyt ≤ 1 . asteeseen. Jos ≥ 3 . asteen ripuli uusiutuu, Cotellic- ja vemurafenibiannosta pitää pienentää (ks. kohta 4.2).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset: CYP3A:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien käyttöä pitää välttää Cotellic-hoidon aikana. Kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaisessa käytössä Cotellic-tablettien kanssa pitää olla varovainen. Jos voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaan hoidon turvallisuutta pitää seurata tarkoin ja annosta muuttaa, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2)

QT-ajan piteneminen

Jos QTc-aika on hoidon aikana yli 500 millisekuntia, ks. vemurafenibin valmisteyhteenvedon kohdat 4.2 ja 4.4.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kobimetinibiin

CYP3A:n estäjät

Kobimetinibi metaboloituu CYP3A:n välityksellä, ja kobimetinibin AUC suureni terveillä tutkittavilla voimakkaan CYP3A:n estäjän (itrakonatsoli) vaikutuksesta noin 7kertaiseksi. Potilailla yhteisvaikutukset saattavat olla heikompia.

Voimakkaat CYP3A:n estäjät (ks. kohta 4.4.)

Vältä voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä kobimetinibihoidon aikana. Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat mm. ritonaviiri, kobisistaatti, telapreviiri, lopinaviiri, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, posakonatsoli, nefatsodoni ja greippimehu. Jos voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaiden hoidon turvallisuutta pitää seurata tarkoin. Jos voimakkaita CYP3A:n estäjiä käytetään lyhyen aikaa (7 päivää tai vähemmän), harkitse kobimetinibihoidon keskeyttämistä estäjähoidon ajaksi.

Kohtalaiset CYP3A:n estäjät (ks. kohta 4.4.)

Kobimetinibin ja kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen. Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat mm. amiodaroni, erytromysiini, flukonatsoli, mikonatsoli, diltiatseemi, verapamiili, delavirdiini, amprenaviiri, fosamprenaviiri, imatinibi. Kun kobimetinibiä käytetään yhdessä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa, potilaan hoidon turvallisuutta pitää seurata tarkoin.

Heikot CYP3A:n estäjät

Kobimetinibiä voidaan käyttää yhdessä heikkojen CYP3A:n estäjien kanssa ilman annosmuutoksia.

CYP3A:n indusorit

Kobimetinibin samanaikaista käyttöä voimakkaan CYP3A:n indusorin kanssa ei tutkittu kliinisessä tutkimuksessa, mutta kobimetinibialtistuksen väheneminen on todennäköistä. Samanaikaista käyttöä

kohtalaisten ja voimakkaiden CYP3A:n indusorien (esim. karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman) kanssa pitää siksi välttää. Käyttöön pitää harkita vaihtoehtoisia lääkkeitä, joihin ei liity CYP3A:n induktiota tai liittyä vain minimaalista CYP3A:n induktiota. Jos kobimetinibiä käytetään yhdessä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusorien kanssa, sen pitoisuudet todennäköisesti pienenevät ja potilaan hoidon teho saattaa vaarantua.

P-glykoproteiinin estäjät

Kobimetinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. P-gp:n estäjien, kuten siklosporiinin ja verapamiilin, samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman kobimetinibipitoisuutta.

Kobimetinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:n ja CYP2D6:n substraatit

Syöpäpotilailla tehty kliininen lääkkeiden yhteisvaikutustutkimus osoitti, että kobimetinibi ei muuttanut midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) eikä dekstrometorfaanin (herkkä CYP2D6:n substraatti) pitoisuuksia plasmassa.

CYP1A2:n substraatit

Kobimetinibi saattaa olla CYP1A2:n indusori *in vitro* ja se saattaa siksi pienentää altistusta tämän entsyymin substraateille, esim. teofylliinille. Tämän löydöksen kliinisen merkityksen arvioimiseksi ei ole tehty kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia.

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatit

Kobimetinibi on rintasyövän resistenssiproteiinin (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) kohtalainen estäjä *in vitro*. Tämän löydöksen arvioimiseksi ei ole tehty kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia eikä suolistossa ilmentyvän rintasyövän resistenssiproteiinin kliinisesti oleellista estymistä voida sulkea pois.

Muut syöpälääkkeet

Vemurafenibi

Kobimetinibin ja vemurafenibin välisistä kliinisesti merkittävistä lääkeyhteisvaikutuksista ei ole näyttöä leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavilla potilailla eikä annosmuutoksia siksi suositella.

Kobimetinibin vaikutukset lääkkeiden kuljettajaproteiinijärjestelmiin

In vitro tutkimukset osoittavat, että kobimetinibi ei ole lääkkeitä maksaan kuljettavien kuljettajaproteiinien OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1 substraatti, mutta se estää näitä kuljettajaproteiineja heikosti. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään kahta tehokasta ehkäisymenetelmää, kuten kondomia tai muuta estemenetelmää (sekä spermisidiä, jos sitä on käytettävissä) Cotellic-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Cotellic-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on osoitettu alkiokuolleisuutta sekä suurten verisuonten ja kallon epämuodostumia sikiöillä (ks. kohta 5.3). Cotellic-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä ja silloinkin vain, kun äidin hoitotarve ja sikiölle aiheutuva riski on arvioitu tarkoin.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö kobimetinibi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Cotellic-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kobimetinibistä ei ole ihmistä koskevia tietoja. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia, mutta haittavaikutuksia lisääntymiselimiin on havaittu (ks. kohta 5.3). Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cotellic-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin kliinisten tutkimusten aikana kobimetinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu näköhäiriöitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos heillä on näköhäiriöitä tai muita tällaiseen toimintakykyyn vaikuttavien haittavaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tutkimuksessa GO28141 on tutkittu Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmäkäytön turvallisuutta on 247:llä pitkälle edennytä BRAF V600 mutaatiopositiivista melanoomaa sairastavalla potilaalla. Ajan mediaani ensimmäisen ≥ 3 . asteen haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 0,6 kuukautta verrattuna 0,8 kuukauteen lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksessa NO25395 on tutkittu Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmäkäytön turvallisuutta myös 129:llä pitkälle edennytä BRAF V600 mutaatiopositiivista melanoomaa sairastavalla potilaalla. Tutkimuksen NO25395 turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tutkimuksessa GO28141 havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tutkimuksessa GO28141 Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä yleisimmin ($> 20\%$) havaittuja haittavaikutuksia olivat ripuli, ihottuma, pahoinvointi, kuume, valoyliherkkyyssreaktiot, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus ja oksentelu. Lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä yleisimmin ($> 20\%$) havaittuja haittavaikutuksia olivat nivelsärky, alopesia ja hyperkeratoosi. Uupumuksen esiintyvyys oli kummassakin ryhmässä yhtä yleistä.

Ks. tarkat tiedot vemurafenibihoitoon liittyvistä haittavaikutuksista vemurafenibin valmisteyhteenvedosta.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset perustuvat vaiheen III satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (GO28141) saatuihin tuloksiin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmäkäytön turvallisuutta ja tehoa verrattuna pelkän vemurafenibin käyttöön aiemmin hoitamattomilla BRAF V600 mutaatioposiitivista leikkaukseen soveltumatonta alueellisesti edennyttä (levinneisyysaste IIIc) tai etäpesäkkeistä melanoomaa (levinneisyysaste IV) sairastavilla potilailla.

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kobimetinibia ja vemurafenibia yhdistelmänä saaneiden potilaiden turvallisuusanalyysiin, jossa seuranta-ajan mediaani oli 11,2 kuukautta (tiedonkeräyksen katkaisukohta 19. syyskuuta 2014).

Melanoomapotilailla raportoidut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti:

hyvin yleinen $\geq 1/10$

yleinen $\geq 1/100 - < 1/10$

melko harvinainen $\geq 1/1\,000 - < 1/100$

harvinainen $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$

hyvin harvinainen $< 1/10\,000$

Taulukossa 3 luetellaan Cotellic-valmisteen käyttöön liittyviksi katsotut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset esitetään kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan laskevassa järjestyksessä, ja ne on raportoitu tutkimuksessa GO28141 esiintyneen toksisuuden arvioimiseksi NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria) luokituksen mukaisesti.

Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat tutkimuksessa GO28141[^] Cotellic-hoitoa yhdistelmänä vemurafenibin kanssa

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Tyvisolusyöpä, ihon okasolusyöpä**, keratoakantooma**	
Veri ja imukudos	Anemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Dehydraatio, hypofosfatemia, hyponatremia, hyperglykemia	
Silmät	Nesteinen verkkokalvosairaus ^a , näön sumeneminen	Näön heikkeneminen	
Verisuonisto	Korkea verenpaine, verenvuoto*		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Pneumoniitti	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti		

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudος	Valoyliherkkyys ^b , ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, aknetyyppinen dermatiitti, hyperkeratoosi**, kutina ^c , kuiva iho ^c		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Rabdomyolyysi***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, vilunväristykset, perifeerinen edeema ^c		
Tutkimukset	CK-arvon nousu, ALAT- arvon nousu, ASAT- arvon nousu, GGT-arvon nousu, alkalisen fosfataasiarvon nousu	Pienentynyt ejektiofraktio, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	

^a Tiedonkeräyksen katkaisukohta 19. syyskuuta 2014

* Ks. kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus otsikon *Verenvuodot* alta

** Ks. kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus otsikon *Ihon okasolusyöpä, keratoakantooma ja hyperkeratoosi* alta

*** Ks. kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus otsikon *Rabdomyolyysi* alta.

^a Sisältää nesteiseen verkkokalvosairauteen viittaavan korioretinopatian ja verkkokalvon irtauman (ks. kohta 4.4).

^b Yhdistetty luku sisältää valoyliherkkyysreaktioita, auringonpolttamia, aurinkoihottumaa, aurinkoelastoosia koskevat raportit.

^c Kobimetinibimonoterapiaa koskeneissa tutkimuksissa (ML29733; Yhdysvalloissa tehty tutkimus) tunnistettuja haittavaikutuksia. Näitä raportoitiiin kuitenkin haittavaikutuksina myös kobimetinibin ja vemurafenibin yhdistelmää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin leikkaushoitoon soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa sairastavilla potilailla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot

Verenvuotoa on raportoitu yleisemmin Cotellic-valmisteeseen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä kuin lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (kaikki verenvuototyyppit ja vaikeusasteet: 13 % vs. 7 %). Cotellic-valmisteeseen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ajan mediaani ensimmäiseen verenvuotoon oli 6,1 kuukautta.

Useimpien haittavaikutusten vaikeusaste oli 1 tai 2 eivätkä ne olleet vakavia. Useimmat tapahtumat korjautuivat Cotellic-annosta muuttamatta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitiin vakavia verenvuotoja (mukaan lukien kallonsisäisiä ja maha-suolikanavan verenvuotoja). Verihiutaleiden aggregaation estäjien tai antikoagulanttien samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Jos verenvuotoja ilmenee, ne hoidetaan kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Rabdomyolyysi

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rabdomyolyysiä. Rabdomyolyysin oireet ja löydökset edellyttävät asianmukaisia kliinisiä tutkimuksia ja aiheellista hoitoa. Lisäksi haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan Cotellic-annosta on muutettava tai hoito lopetettava (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Valoyliherkkyys

Valoyliherkkyyttä on havaittu yleisemmin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (47 % vs. 35 %). Useimpien haittavaikutusten vaikeusaste oli 1 tai 2. Vaikeusasteen ≥ 3 tapahtumia esiintyi 4 %:lla Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneista potilaista verrattuna 0 %:iin lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneista potilaista.

Ajassa vaikeusasteen ≥ 3 tapahtumien ilmaantumiseen ei ollut selkeää yhtäläisyyttä. Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä esiintyneitä vaikeusasteen ≥ 3 valoyliherkkyysreaktioita hoidettiin pääasiassa paikallisesti käytettävillä lääkevalmisteilla sekä keskeyttämällä sekä kobimetinibi- että vemurafenibihoito (ks. kohta 4.2).

Pelkän Cotellic-hoidon yhteydessä ei havaittu viitteitä valoyliherkkyystä.

Ihon okasolusyöpä, keratoakantooma ja hyperkeratoosi

Ihon okasolusyöpää on raportoitu harvemmin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (kaikki vaikeusasteet: 3 % vs. 13 %). Keratoakantoomaa on raportoitu harvemmin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (kaikki vaikeusasteet: 2 % vs. 9 %). Hyperkeratoosia on raportoitu harvemmin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (kaikki vaikeusasteet: 11 % vs. 30 %).

Nesteinen verkkokalvosairaus

Cotellic-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu nesteistä verkkokalvosairautta (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla raportoidaan uudenlaisia näköhäiriöitä tai aiempien näköhäiriöiden pahenemista, silmälääkärin tekemää tutkimusta suositellaan. Nesteinen verkkokalvosairaus voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö

Cotellic-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä lähtötilanteesta (ks. kohta 4.4). Vasemman kammion ejektiofraktio pitää määrittää ennen hoidon aloittamista, jotta saadaan lähtötilanteen arvo, minkä jälkeen se on määritettävä ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen ja vähintään 3 kuukauden välein tai kliinisen tarpeen mukaan, kunnes hoito lopetetaan. Sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen lähtötilanteesta voidaan hoitaa keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokoetulosten poikkeavuudet

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten poikkeavuudet

Cotellic-hoitoa yhdistelmänä vemurafenibin kanssa saaneilla potilailla on havaittu maksan toimintaa mittaavien laboratoriokoetulosten, etenkin alaniiniaminotransferaasipitoisuuksien (ALAT), aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien (ASAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuuksien, poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintaa mittaavia laboratoriokoetuloksia pitää seurata ennen yhdistelmähoidon aloittamista ja hoidon aikana kuukausittain tai tiheämmin, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.2).

Veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen

Veren CK-pitoisuuksien oireetonta suurenemista havaittiin tutkimuksessa GO28141 yleisemmin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Tutkimuksen kummassakin hoitoryhmässä havaittiin yksi rabdomyolyytitapaus, joihin liittyi samanaikaisesti suurentunut veren CK-arvo.

Taulukossa 4 esitetään maksan toimintaa mittaavissa laboratoriokoetuloksissa havaittujen poikkeavuuksien ja kohonneiden kreatiinifosfokinaasipitoisuuksien kaikkien vaikeusasteiden ja vaikeusasteiden 3–4 esiintyvyys.

Taulukko 4. Vaiheen III tutkimuksessa GO28141 todetut maksan toimintaa mittaavat ja muut laboratoriokokeet

Raportoitujen laboratoriitulosten muutokset	Kobimetinibin ja vemurafenibin yhdistelmä (n = 247) (%)		Lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmä (n = 246) (%)	
	Kaikki vaikeus-asteet	Vaikeus-asteet 34	Kaikki vaikeus-asteet	Vaikeus-asteet 34
Maksantoimintakoe				
Suurentunut AFOS-arvo	69	7	55	3
Suurentunut ALAT-arvo	67	11	54	5
Suurentunut ASAT-arvo	71	7	43	2
Suurentunut GGT-arvo	62	20	59	17
Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	33	2	43	1
Muiden laboratoriokoetulosten poikkeavuudet				
Suurentunut veren CK-pitoisuus	70	12	14	< 1

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Vaiheen III tutkimuksessa, jossa leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä melanoomaa sairastaville potilaille (n = 247) annettiin Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää, 183 potilasta (74 %) oli iältään < 65-vuotiaita, 44 potilasta (18 %) oli iältään 65–74-vuotiaita, 16 potilasta (6 %) oli 75–84-vuotiaita ja 4 potilasta (2 %) oli iältään ≥ 85-vuotiaita. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi haittavaikutuksia, oli samankaltainen < 65-vuotiaiden ja ≥ 65-vuotiaiden potilaiden ryhmässä. Vakavat haittavaikutukset, samoin kuin kobimetinibihoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset, olivat iältään ≥ 65-vuotiailla potilailla todennäköisempiä kuin < 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Cotellic-valmisteen turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole täysin varmistettu. Cotellic-valmisteen turvallisuutta arvioitiin avoimessa annoseskalaation käsittäneessä monikeskustutkimuksessa 55 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 2–17-vuotiaita ja joilla oli kiinteitä kasvaimia. Cotellic-valmisteen turvallisuusprofiili oli näillä potilailla yhdenmukainen aikuispotilasjoukon turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella suositella muuttamaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Cotellic-hoidosta on hyvin vähän tietoa. Cotellic-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutoksia ei suositella (ks. kohta 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksesta ei ole kokemusta ihmisellä tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Yliannostusta epäiltäessä kobimetinibihoito on lopetettava ja aloitettava elintoimintoja tukeva hoito. Kobimetinibin yliannostukseen ei ole spesifistä vastaläkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EE02

Vaikutusmekanismi

Kobimetinibi on suun kautta otettava reversiibeli, selektiivinen, allosteerinen estäjä, jonka vaikutus kohdistuu mitogeenin aktivoiman solunulkoisen signaalin säätelykinaaseihin 1 ja 2 (MEK1 ja MEK2) ja joka siten salpaa mitogeenin vaikutuksesta aktivoituvien proteiinikinaasien (MAPK) reitin, jolloin solunulkoisen säätelyn alaisten proteiinikinaasien ERK1 ja ERK2 fosforylaatio estyy. Kobimetinibi estää näin MEK1/2-signaalintikohdan ja salpaa siten MAPK-reitin indusoiman solujen jakautumisen. Prekliinisissä malleissa todettiin, että kobimetinibin ja vemurafenibin yhdistelmä vaikuttaa samanaikaisesti melanoomasolujen mutatoituneisiin BRAF V600 proteiineihin ja MEK-proteiineihin. Näiden kahden valmisteiden yhdistelmä estää siten MEK1/2-kinaasien välittämää MAPK-reitin reaktivaatiota, jolloin solunsisäinen signaalinvälitys estyy tehokkaammin ja kasvainsolujen jakautuminen vähenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Cotellic-valmisteiden ja vemurafenibin yhdistelmän turvallisuudesta potilaille, joilla on etäpesäke keskushermostossa, on vain rajallisesti tietoa, ja tämän yhdistelmän tehosta näille potilaille ei ole tietoa. Potilaista, joiden maligni melanooma on muualla kuin ihossa, ei ole tietoa.

Tutkimus GO28141 (coBRIM)

Tutkimus GO28141 on vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli tarkoitus selvittää Cotellic-valmisteiden ja vemurafenibin yhdistelmäkäytön turvallisuutta ja tehoa verrattuna vemurafenibin ja lumelääkkeen käyttöön aiemmin

hoitamattomilla BRAF V600 mutaatiopositivista leikkaukseen soveltumatonta alueellisesti edennyttä (levinneisyysaste IIIc) tai etäpesäkkeistä melanoomaa (levinneisyysaste IV) sairastavilla potilailla.

Tutkimukseen GO28141 otettiin mukaan vain potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2 tai suurempi.

Kun BRAF V600 mutaatio oli varmistettu cobas® 4800 BRAF V600 mutaatiotestillä, 495 aiemmin hoitamattomaa leikkaukseen soveltumatonta alueellisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko:

- lumelääkettä kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1–21 ja 960 mg vemurafenibiä kaksi kertaa vuorokaudessa päivinä 1–28 tai
- 60 mg Cotellic-valmistetta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1–21 ja 960 mg vemurafenibiä kaksi kertaa vuorokaudessa päivinä 1–28.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan (INV) arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (progression-free survival, PFS). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossa oloaika (overall survival, OS), objektiivinen vasteluku, tutkijan arvioima hoitovasteen kesto aika (duration of response, DoR) ja riippumattomaan arvioon (independent review facility, IRF) perustuva etenemisvapaa elossaoloaika.

Lähtötilanteen keskeisiä ominaisuuksia olivat: 58 % potilaista oli miehiä, iän mediaani oli 55 vuotta (vaihteluväli 23–88 vuotta), 60 %:lla oli levinneisyysasteen M1c etäpesäkkeinen melanooma, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli kohonnut laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH), oli 46,3 % kobimetinibin ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 43,0 % lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksessa GO28141 oli mukana 89 (18,1 %) iältään 65–74-vuotiaasta potilasta, 38 (7,7 %) iältään 75–84-vuotiaasta potilasta ja 5 (1,0 %) iältään 85-vuotiaasta ja vanhempaa potilasta.

Tehoa kuvaavien tulosten tiivistelmä on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Tutkimuksen GO28141 (coBRIM) tehon tulokset

	Cotellic + vemurafenibi N = 247	Lumelääke + vemurafenibi N = 248
Ensisiijainen päätetapahtuma^{a, f}		
Etenemismvapaa elossaoloaika (PFS)		
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	12,3 (9,5, 13,4)	7,2 (5,6, 7,5)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat^{a, f}		
Kokonaiselossaoloaika (OS)^g		
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	22,3 (20,3, NE)	17,4 (15,0, 19,8)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,70 (95 %:n luottamusväli: 0,55, 0,90) (p-arvo = 0,0050 ^e)	
Objektiivinen vasteluku (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
Objektiivinen vasteluku ^c (95 %:n luottamusväli)	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
Objektiivisen vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli) ^d	19,6 (11,0, 28,3)	
Paras kokonaisvaste		
Täydellinen vaste	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Osittainen vaste	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Vakaa tauti	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Vasteen kesto aika		
Vasteen kesto aika (mediaani, kuukautta) (mediaanin 95 %:n luottamusväli)	13 (11,1, 16,6)	9,2 (7,5, 12,8)

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

^a Tutkija (INV) arvioinut ja vahvistanut RECIST v1.1 -luokituksen mukaisesti

^b Maantieteellisen alueen ja metastaasiluokituksen (taudin levinneisyysasteen) perusteella ositettu analyysi

^c Clopper-Pearsonin menetelmällä

^d Hauck-Andersonin menetelmällä

^e Kokonaiselossaoloajan p-arvo (0,0050) ylitti ennalta määritellyn raja-arvon (p-arvo < 0,0499)

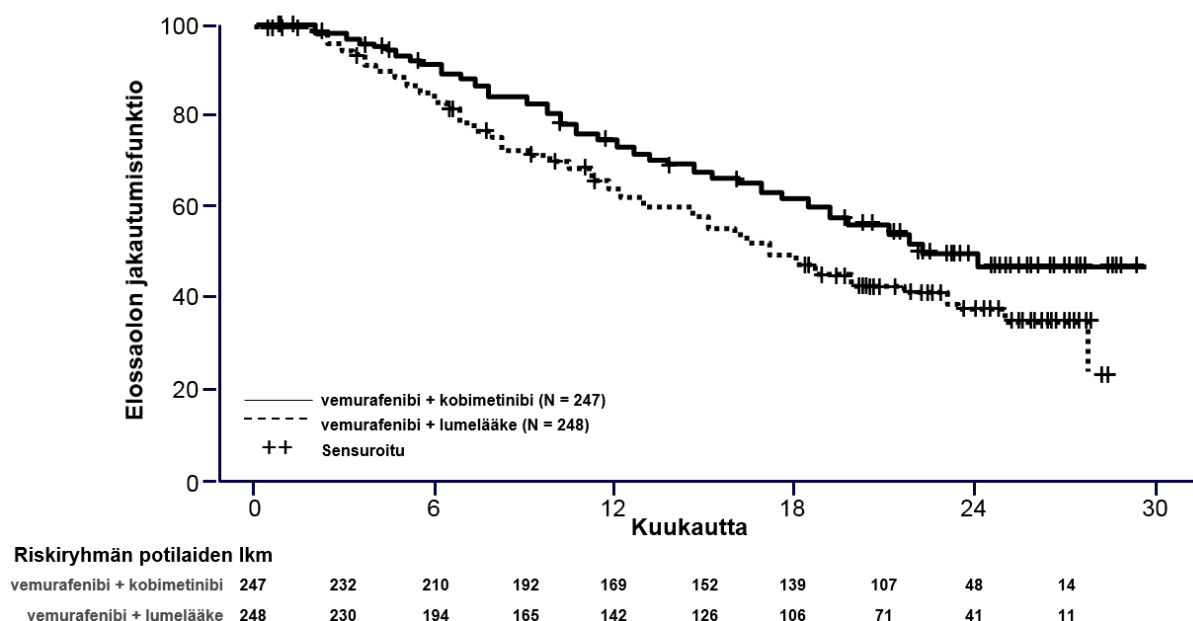
^f Tämän etenemismvapaa elossaolon päivitetyn analyysin sekä toissijaisten päätetapahtumien (objektiivisen vasteluvun, parhaan kokonaisvasteen ja vasteen kestoajan) tiedonkeräyksen katkaisukohta on 16. tammikuuta 2015. Seuranta-ajan mediaani oli 14,2 kuukautta.

^g Lopullisen kokonaiselossaoloajan analyysin tiedonkeräyksen katkaisukohta on 28. elokuuta 2015, ja seuranta-ajan mediaani oli 18,5 kuukautta.

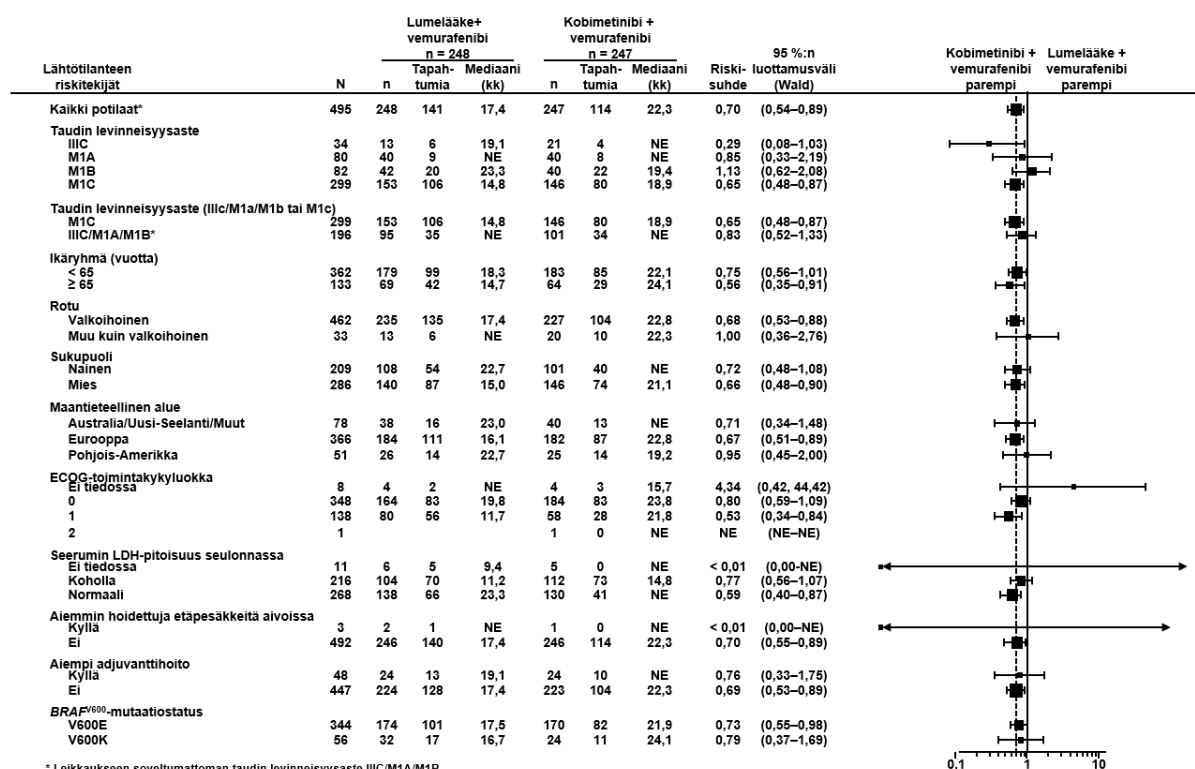
Tutkimuksen GO28141 ensisijaisen analyysin tiedonkeräyksen katkaisukohta oli 9. toukokuuta 2014. Ensisijaisessa päätetapahtumassa, tutkijan arvioimassa etenemisvapaassa elossaoloajassa, havaittiin merkittävää paranemista Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (riskisuhde 0,51 [0,39; 0,68]; p-arvo < 0,0001). Tutkijan arvioiman etenemisvapaan elossaoloajan mediaanin estimaatti oli Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 9,9 kuukautta verrattuna 6,2 kuukauteen lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Etenemisvapaan elossaoloajan riippumattoman arvion mediaanin estimaatti oli Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 11,3 kuukautta verrattuna 6,0 kuukauteen lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,60 [0,45; 0,79]; p-arvo = 0,0003). Objektiivinen vasteluku (ORR) oli Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 67,6 % verrattuna 44,8 %:iin lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Objektiivisten vastelukujen ero oli 22,9 % (p-arvo < 0,0001).

Tutkimuksen GO28141 lopullisen kokonaiselossaoloajan analyysi tehtiin, kun tiedonkeräys oli katkaistu 28. elokuuta 2015. Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneen ryhmän kokonaiselossaoloajan havaittiin pidentyneen merkittävästi verrattuna lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (kuva 1). Arviot Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneen ryhmän kokonaiselossaoloajasta yhden vuoden (75 %) ja kahden vuoden (48 %) hoidon jälkeen olivat suuremmat kuin arviot lumelääkkeen ja vemurafenibin yhdistelmää saaneen ryhmän kokonaiselossaoloajasta (ensimmäisen hoitovuoden jälkeen 64 % ja toisen hoitovuoden jälkeen 38 %).

Kuva 1. Lopullisen kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät – hoitoaikeen mukainen potilasjoukko (tiedonkeräyksen katkaisukohta: 28. elokuuta 2015)



Kuva 2. Lopullisen kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysien riskisuhteiden metsikkökuvio – hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko (tiedonkeräyksen katkaisukohta: 28. elokuuta 2015)



* Leikkaukseen soveltumattoman taudin levinneisyysaste IIC/M1A/M1B

Potilaan raportoimaa yleistä terveydentilaa / terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) kyselyllä. Kaikkien toimintakykyalueiden ja useimpien oireiden (ruokahaluttomuus, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu, hengenahdistus, kipu, uupumus) pisteet osoittivat, että keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen eivätkä ne osoittaneet kliinisesti merkittävää muutosta (kaikissa pisteytyksissä muutos oli < 10 pistettä lähtötilanteesta).

Tutkimus NO25395 (BRIM7)

Cotellic-hoidon tehoa arvioitiin vaiheen Ib tutkimuksessa NO25395, joka oli suunniteltu vemurafenibihoitoon lisätyn Cotellic-valmisteen turvallisuuden, siedettävyyden, farmakokinetiikan ja tehon selvittämiseen BRAFV600-mutaatioposiitivista (cobas® 4800 BRAF V600 mutaatiotestillä todettua) leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Tässä tutkimuksessa 129 potilasta sai hoitoa Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmällä: 63 potilasta ei ollut aiemmin saanut BRAF-estäjähoitoa (BRAFi) ja 66 potilaan sairaus oli edennyt aiemman vemurafenibihoiton aikana. Niistä 63 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BRAF-estäjähoitoa, 20 potilasta oli saanut aiemmin pitkälle edenneen melanooman hoitoon systeemistä hoitoa, joka oli useimmiten (80 %) immuunihoitoa.

Tulokset tutkimuksen NO25395 potilasjoukosta, joka ei ollut aiemmin saanut BRAF-estäjähoitoa, olivat yleisesti yhdenmukaiset tutkimuksesta GO28141 saatujen tulosten kanssa. Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BRAF-estäjähoitoa (n = 63), objektiivinen vasteluku oli 87 %, missä on mukana myös 16 % potilaista, jotka saivat täydellisen vasteen. Vasteen kestoajan mediaani oli 14,3 kuukautta. Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BRAF-estäjähoitoa, oli 13,8 kuukautta, kun seuranta-ajan mediaani oli 20,6 kuukautta.

Objektiivinen vasteluku niillä potilailla, joiden tauti oli edennyt vemurafenibihoidon aikana ($n = 66$), oli 15 %. Vasteen kestoajan mediaani oli 6,8 kuukautta. Etenemättömyysajan mediaani potilailla, joiden tauti oli edennyt vemurafenibihoidon aikana, oli 2,8 kuukautta, ja seuranta-ajan mediaani oli 8,1 kuukautta.

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa BRAFestäjillä, kokonaiselossaoloajan mediaani oli 28,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli 23,3–34,6). Potilailla, joiden tauti oli edennyt BRAFestäjähoidon aikana, kokonaiselossaoloajan mediaani oli 8,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli 6,7, 11,1).

Pediatriset potilaat

Cotellic-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatrisilla potilailla (< 18 vuotta, $n = 55$) tehdyssä vaiheen I/II avoimessa, annoseskalaation käsittäneessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi tunnettu tai mahdollinen RAS-/RAF-/MEK-/ERK-reitin aktivaatio ja joihin standardihoito ei ollut tehonnut tai ollut siedetty tai joihin ei ole olemassa parantavia hoitovaihtoehtoja. Potilaat saivat hoitona enintään 60 mg Cotellic-valmistetta suun kautta kerran päivässä kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–21. Kokonaisvasteluku oli pieni, sillä vain 2 potilaalla todettiin osittainen vaste (3,6 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Imeytymisnopeuden todettiin syöpäpotilaille suun kautta annetun 60 mg:n kobimetinibiannoksen jälkeen olleen kohtalainen, ja $T_{\max}$ -arvon mediaani oli 2,4 tuntia. Vakaan tilan keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo oli 273 ng/ml ja AUC_{0-24} oli 4340 ng.h/ml. Vakaan tilan keskimääräinen kertymissuhde oli noin 2,4-kertainen.

Kobimetinibin farmakokinetiikka on lineaarinen annoksilla ~3,5–100 mg.

Kobimetinibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä tutkittavilla 45,9 % (90 %:n luottamusväli: 39,7 %; 53,1 %). Ihmisen massatasetutkimus tehtiin terveillä tutkittavilla, ja siinä todettiin, että kobimetinibi metaboloituu tehokkaasti ja eliminoiduu ulosteisiin. Imeytynyt osuus oli ~88 %, mikä osoittaa, että valmiste imeytyy tehokkaasti ja käy läpi runsaan ensikierron metabolian.

Kobimetinibin farmakokinetiikka ei muutu terveillä tutkittavilla, jos se annetaan aterian jälkeen (runsasrasvainen ateria) verrattuna paastotilaan. Koska ruoka ei muuta kobimetinibin farmakokinetiikkaa, se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

94,8 % kobimetinibistä sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Ihmisen veren punasolujen ei havaittu olevan ensisijainen sitoutumiskohta (veren ja plasman suhde 0,93).

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 2 mg:n annoksen jakautumistilavuus oli 1050 l. Syöpäpotilaiden näennäinen jakautumistilavuus oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 806 l.

Kobimetinibi on P-gp:n substraatti *in vitro*. Kuljetuksesta veri-aivoesteen läpi ei ole tietoja.

Biotransformaatio

Kobimetinibin keskeiset metaboliareitit vaikuttavat olevan CYP3A:n välityksellä tapahtuva hapettuminen ja UGT2B7:n välityksellä tapahtuva glukuronidaatio. Kobimetinibi on vallitseva fraktio plasmassa. Plasmassa ei havaittu hapettumalla muodostuneita metaboliitteja, joita olisi enemmän kuin 10 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta. Plasmassa ei havaittu myöskään ihmiselle

spesifisiä metaboliitteja. Muuttumatonta lääkevalmistetta havaittiin ulosteissa 6,6 % annetusta annoksesta ja virtsassa 1,6 % annetusta annoksesta, mikä osoittaa, että vain minimaalinen osa kobimetinibin ensisijaisesta metaboliasta tapahtuu erittymällä munuaisten kautta. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, ettei kobimetinibi ole OAT1:n, OAT3:n eikä OCT2:n estäjä.

Eliminaatio

Kobimetinibin ja sen metaboliittien ominaisuuksia tutkittiin terveillä tutkittavilla massatasetutkimuksessa. Keskimäärin 94 % annoksesta havaittiin 17 vuorokauden kuluessa. Kobimetinibi metaboloituu tehokkaasti ja eliminoiduu ulosteeseen.

Keskimääräinen puhdistuma (Cl) plasmasta laskimoon annetun 2 mg:n kobimetinibiannoksen jälkeen oli 10,7 l/h. Keskimääräinen näennäinen puhdistuma syöpäpotilaille suun kautta annetun 60 mg:n annoksen jälkeen oli 13,8 l/h.

Eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika suun kautta annetun kobimetinibiannoksen jälkeen oli 43,6 tuntia (vaihteluväli: 23,1–69,6 tuntia). Kobimetinibin täydellinen poistuminen systeemisestä verenkierrosta voi siksi viedä hoidon lopettamisen jälkeen enimmillään 2 viikkoa.

Erietyiset potilasryhmät

Sukupuoli, rotu, etninen tausta, lähtötilanteen ECOG tai lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta eivät populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuttaneet kobimetinibin farmakokinetiikkaan. Lähtötilanteen iän todettiin olevan kobimetinibin puhdistuman suhteen ja lähtötilanteen painon todettiin olevan kobimetinibin jakautumistilavuuden suhteen tilastollisesti merkitseviä yhteismuuttujia. Herkkyysanalyysit viittaavat kuitenkin siihen, ettei kummallakaan näistä yhteismuuttujista ole merkityksellistä vaikutusta vakaan tilan altistukseen.

Sukupuoli

210 naisesta ja 277 miehestä tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli ei vaikuta kobimetinibialtistukseen.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 133:sta iältään ≥ 65 -vuotiaasta potilaasta eikä ikä sen perusteella vaikuta kobimetinibialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliinisten tietojen ja ihmisellä tehdyn massatasetutkimuksen perusteella kobimetinibi pääasiassa metaboloituu ja eliminaatio munuaisten kautta on minimaalista. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tiedoista, jotka käsittävät 151 lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 60 – < 90 ml/min) sairastavaa potilasta ja 48 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 30 – < 60 ml/min) sairastavaa potilasta sekä 286 potilasta, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl vähintään 90 ml/min), osoitti, ettei kreatiniinipuhdistumalla ollut merkitystä kobimetinibialtistuksen kannalta.

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuta kobimetinibialtistukseen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Cotellic-hoidosta on hyvin vähän tietoa.

Maksan vajaatoiminta

Kobimetinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin kuudella lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavalla, kuudella keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavalla, kuudella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavalla ja

kymmenellä terveellä tutkittavalla. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien systeemiset kokonaisaltistukset kobimetinibille olivat kerta-annoksen ottamisen jälkeen samankaltaiset kuin terveillä tutkittavilla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien kokonaisaltistus kobimetinibille oli pienempi ($AUC_{0-\infty}$ -arvon geometrisen keskiarvon suhde 0,69 terveisiin tutkittaviin verrattuna), mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien altistus sitoutumattomalle kobimetinibille oli samanlainen kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali, kun taas vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien altistus oli noin kaksinkertainen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Pediatristen syöpäpotilaiden suurimmaksi sietämäksi annokseksi todettiin tablettilääkemuodon käytössä 0,8 mg/kg/vrk ja suspensiolääkemuodon käytössä 1,0 mg/kg/vrk. Vakaan tilan $C_{max,ss}$ -arvon geometrisen keskiarvo (%CV) pediatristen potilaiden suurimmalla sietämällä annoksella 1,0 mg/kg/vrk (suspensiolääkemuoto) oli 142 ng/ml (79,5 %) ja vakaan tilan $AUC_{0-24,ss}$ -arvon geometrisen keskiarvo oli 1862 ng.h/ml (87,0 %); keskiarvot ovat noin 50 % pienempiä kuin aikuisilla annoksella 60 mg kerran vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kobimetinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Kobimetinibilla tehdyt tavanomaiset geenitoksisuustutkimukset olivat negatiivisia.

Kobimetinibilla ei ole tehty erityisesti hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. Toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin lisääntymiskudoksissa rappeutumismuutoksia, kuten keltarauhasten ja rakkarauhasten, lisäkivesten ja emättimen epiteelisolujen lisääntynyttä apoptoosia/nekroosia rotalla sekä lisäkivesten epiteelisolujen lisääntynyttä apoptoosia/nekroosia koiralla. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tiineille rotille annettu kobimetinibi aiheutti alkiokuolleisuutta sekä sikiöiden suurten verisuonten ja kallon epämuodostumia, kun systeeminen altistus oli samankaltainen kuin suositellusta annoksesta ihmiselle aiheutuva altistus.

Kobimetinibin ja vemurafenibin yhdistelmän kardiovaskulaarista turvallisuutta ei ole tutkittu *in vivo*. Kobimetinibi esti hERG-ionikanavaa kohtalaisesti *in vitro* (IC_{50} = 0,5 mikrom [266 ng/ml]), mikä on noin 18-kertainen verrattuna plasman huippupitoisuuteen (C_{max}) suositellulla 60 mg:n annoksella (sitoutumaton C_{max} = 14 ng/ml [0,03 mikrom]).

Rotalla ja koiralla tehdyissä toksisuustutkimuksissa tunnistettiin yleisesti korjautuvia rappeutumismuutoksia luuytimessä, maha-suolikanavassa, ihossa, kateenkorvassa, lisämunuaisissa, maksassa, pernassa, imusolmukkeissa, munuaisissa, sydämessä, munasarjoissa ja emättimessä, kun altistus plasmassa oli pienempi kuin tehokas kliininen altistus. Annosta rajoittavia haittoja olivat rotalla ihon haavaumat, ihon pinnan eksudaatit ja akantoosi sekä koiralla krooninen aktiivinen ruokatorven tulehdus ja rappeuma, mihin liittyi eriaisteisia maha-suolisairauksia.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta nuorilla rotilla selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen kobimetinibialtistus oli 10. päivänä syntymän jälkeen 2–11-kertainen verrattuna 38. päivään syntymän jälkeen, kun altistus oli samankaltainen kuin aikuisilla rotilla. Kobimetinibin antaminen aiheutti nuorille rotille samankaltaisia muutoksia kuin aikuisilla havaittiin pivotaalitutkimuksissa, mukaan lukien kateenkorvan ja maksan korjautuvia rappeumamuutoksia, pernan ja kilpirauhasen/lisäkilpirauhasen painon vähenemistä, suurentuneita fosfori- ja bilirubiinipitoisuuksia ja veren punasolumassan lisääntymistä sekä pienentyneitä triglyseridipitoisuuksia. Nuoria eläimiä kuoli annoksella (3 mg/kg), joka ei aiheuttanut aikuisten eläinten kuolemia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki (E 553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkyvät PVC/PVDC-läpipainoliuskat sisältävät 21 tablettia. Pakkaus sisältää 63 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1048/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. marraskuuta 2015

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 25. kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
EmilBarellStrasse 1
79639 GrenzachWyhlen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cotellic 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kobimetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kobimetinibihemifumaraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kobimetinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

63 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1048/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

cotellic

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cotellic 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kobimetinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cotellic 20 mg kalvopäällysteiset tabletit kobimetinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cotellic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cotellic-tabletteja
3. Miten Cotellic-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cotellic-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cotellic on ja mihin sitä käytetään

Mitä Cotellic on

Cotellic on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena kobimetinibia.

Mihin Cotellic-valmistetta käytetään

Cotellic-valmistetta käytetään aikuispotilaille melanoomaksi kutsutun ihosyöpätyypin hoitoon, kun melanooma on levinnyt muualle elimistöön tai sitä ei voida poistaa leikkauksella.

- Sitä käytetään yhdessä toisen syöpälääkkeen, vemurafenibin, kanssa.
- Sitä voidaan käyttää vain sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on muutos (mutaatio) valkuaisaineessa (proteiinissa), josta käytetään nimitystä BRAF. Lääkäri testaa sinulta tämän mutaation ennen hoidon aloittamista. Tämä muutos on saattanut aiheuttaa melanooman kehittymisen.

Miten Cotellic toimii

Cotellic vaikuttaa valkuaisaineeseen, josta käytetään nimitystä MEK. Tämä valkuaisaine on tärkeä syöpäsolujen kasvun säätelyssä. Kun Cotellic-valmistetta käytetään yhdistelmänä vemurafenibin kanssa (vemurafenibi vaikuttaa muuttuneeseen BRAF-valkuaisaineeseen), syövän kasvu hidastuu tehokkaammin tai pysähtyy.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cotellic-tabletteja

Älä ota Cotellic-tabletteja

- jos olet allerginen kobimetinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Cotellic-tabletteja.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Cotellic-tabletteja, jos sinulla on

- **Verenvuotoja**

Cotellic voi aiheuttaa vakavia verenvuotoja, etenkin aivoissa tai mahassa (*ks. myös kohdassa 4 Vakavat verenvuodot*). Kerro heti lääkärille, jos sinulla on epätavallista verenvuotoa tai seuraavia oireita: päänsärkyä, huimausta, heikotuksen tunnetta, verta ulosteessa tai mustia ulosteita tai oksennat verta.

- **Silmäoireita**

Cotellic voi aiheuttaa silmäoireita (*ks. myös kohdassa 4 Silmä- tai näköoireet*). Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista oireista: näön sumenemista, näön vääristymistä, näkökentän osittaista puutosta tai muita näkökyvyn muutoksia hoidon aikana. Lääkärin pitää tutkia silmäsi, jos sinulle ilmaantuu uusia näköoireita tai aiemmat näköoireet pahenevat Cotellic-hoidon aikana.

- **Sydänvaivoja**

Cotellic voi vähentää sydämen pumppaamaa verimäärää (*ks. myös kohdassa 4 Sydänvaivat*). Lääkäri tutkii ennen Cotellic-hoitoa ja sen aikana, miten hyvin sydämesi pumppaa verta. Kerro heti lääkärille, jos tunnet sydämen jyskytystä, tykytystä tai rytmihäiriöitä tai jos sinulla on huimausta, pyörrytyksen tunnetta, hengenahdistusta, väsymystä tai säärien turpoamista.

- **Maksaoireita**

Cotellic voi hoidon aikana suurentaa joidenkin maksaentsyymien pitoisuutta veressä. Lääkäri tarkistaa ja seuraa verikokeiden avulla, miten hyvin maksasi toimii.

- **Lihasoireita**

Cotellic voi suurentaa kreatiinifosfokinaasipitoisuutta; kreatiinifosfokinaasi on entsyymi, jota on pääasiassa lihaksissa, sydämessä ja aivoissa. Tämä voi viitata lihasvaurioon (rabdomyolyysi) (*ks. myös kohdassa 4 Lihasoireet*). Lääkäri seuraa tätä verikokeiden avulla. Kerro heti lääkärille, jos sinulla on seuraavia oireita: lihassärkyä, lihasspasmeja, voimattomuutta tai virtsasi on väriltään tummaa tai punaista.

- **Ripulia**

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu ripuli. Voimakas ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistön kuivumista). Noudata lääkärin antamia ohjeita siitä, miten voit estää ripulin ja hoitaa sitä.

Lapset ja nuoret

Cotellic-tabletteja ei suositella lapsille eikä nuorille. Cotellic-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Cotellic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, koska Cotellic voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Cotellic-hoidon vaikutusta.

Ennen kuin otat Cotellic-tabletteja, kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista:

Lääke	Lääkkeen käyttötarkoitus
itrakonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini, vorikonatsoli, rifampisiini, posakonatsoli, flukonatsoli, mikonatsoli	tiettyjen sieni- ja bakteeri-infektioiden hoitoon
ritonaviiri, kobisistaatti, lopinaviiri, delavirdiini, amprenaviiri, fosamprenaviiri	HIV-infektion hoitoon
telapreviiri	C-hepatiitin hoitoon
nefatsodoni	masennuksen hoitoon
amiodaroni	sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
diltiatseemi, verapamiili	korkean verenpaineen hoitoon
imatinibi	syövän hoitoon
karbamatsapiini, fenytoiini	kouristuskohtausten hoitoon
mäkikuisma	rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon ja on saatavissa ilman lääkemääräystä

Cotellic ruuan ja juoman kanssa

Vältä Cotellic-tablettien ottamista greippimehun kanssa, koska se voi lisätä Cotellic-valmisteen määrää veressä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

· Cotellic-tablettien käyttöä raskauden aikana ei suositella. Cotellic-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla, mutta se saattaa aiheuttaa sikiölle pysyvää haittaa tai synnynnäisen poikkeavuuden.

· Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi Cotellic-hoidon aikana tai 3 kuukauden kuluessa viimeisen annoksen ottamisesta.

· Ei tiedetä, erittykö Cotellic rintamaitoon. Jos imetät, lääkäri kertoo sinulle Cotellic-valmisteen käytön hyödyistä ja riskeistä.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää kahta tehokasta ehkäisymenetelmää, kuten kondomia tai muuta estemenetelmää (ja spermisidiä, jos sitä on saatavana) hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä neuvoa sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cotellic voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökyykyyn. Vältä auton ajamista tai koneiden käyttämistä, jos sinulla on näköhäiriöitä tai muita toimintakykyyn mahdollisesti vaikuttavia häiriöitä, esim. jos sinua huimaa tai olet väsynyt. Käänny lääkärin puoleen, jos olet epävarma.

Cotellic sisältää laktoosia

Tabletit sisältävät laktoosia (erään tyyppistä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Cotellic sisältää laktoosia ja natriumia

Tabletit sisältävät laktoosia (erään tyyppistä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Cotellic-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Cotellic-tabletteja otetaan

Suositteltu annos on kolme tablettia (yhteensä 60 mg) kerran päivässä.

- Ota tabletteja joka päivä 21 päivän ajan (ns. hoitojakso).
- Kun olet ottanut Cotellic-tabletteja 21 päivän ajan, älä ota tabletteja 7 päivään. Sinun pitää tämän 7 päivän Cotellic-hoitotauon aikana jatkaa vemurafenibin käyttöä lääkärin antaman ohjeen mukaisesti.
- Aloita 7 päivän tauon jälkeen seuraava 21 päivän pituinen Cotellic-hoitojakso.
- Jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoitosi tilapäisesti tai lopettaa sen pysyvästi. Ota Cotellic-tabletteja aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Lääkkeen ottaminen

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Cotellic voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos oksennat

Jos oksennat Cotellic-tablettien ottamisen jälkeen, älä ota sinä päivänä uutta Cotellic-annosta. Jatka Cotellic-hoitoa seuraavana päivänä normaaliin tapaan.

Jos otat enemmän Cotellic-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Cotellic-tabletteja kuin sinun pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa Cotellic-tabletteja

- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on yli 12 tuntia, ota unohtunut annos heti, kun huomaat sen unohtuneen.
- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Cotellic-tablettien oton

On tärkeää, että jatkat Cotellic-tablettien ottamista niin pitkään kuin lääkäri sitä määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoitosi tilapäisesti tai lopettaa sen pysyvästi.

Ks. myös Cotellic-tablettien kanssa yhdistelmänä käytettävän vemurafenibin pakkausseloste.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavassa mainituista haittavaikutuksista tai jos ne pahenevat hoidon aikana.

Vakavat verenvuodot (yleinen: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

Cotellic voi aiheuttaa voimakkaita verenvuotoja, etenkin aivoissa ja mahassa. Oireita voivat olla verenvuotokohdasta riippuen

- päänsärky, huimaus tai heikotus
- veren oksentaminen
- vatsakipu
- ulosteiden punainen tai musta väri.

Silmä- tai näköoireet (hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

Cotellic voi aiheuttaa silmäoireita. Jotkut näistä silmäoireista voivat johtua nesteisestä verkkokalvosairaudesta (nesteiden kertymisestä silmän verkkokalvon alle). Nesteisen verkkokalvosairauden oireita ovat

- näön sumeneminen
- näön vääristymät
- näkökentän osittainen puutos
- muut näkökyvyn muutokset.

Sydänvaivat (yleinen: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

Cotellic voi vähentää sydämen pumppaamaa verimäärää. Siihen liittyviä oireita ovat

- huimauksen tunne
- pyöräytyksen tunne
- hengenahdistuksen tunne
- väsymyksen tunne
- sydämen jyskytyksen, tykytyksen tai lyöntien epäsäännöllisyyden tunne
- säärien turpoaminen.

Lihasoireet (melko harvinainen: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

Cotellic voi johtaa lihaksen hajoamiseen (rabdomyolyysi), jonka oireita voivat olla:

- lihassärky
- lihasspasmit ja voimattomuus
- virtsan tumma tai punainen väri.

Ripuli (hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu ripulia, ja noudata lääkärin antamia ohjeita siitä, miten ripuli voidaan estää tai hoitaa.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle
- ihottuma
- pahoinvointi
- kuume
- vilunväristykset
- suurentunut maksaentsyymipitoisuus (todetaan verikokeella)
- kreatiinifosfokinaasiin liittyvien verikoetulosten poikkeavuudet; kreatiinifosfokinaasi entsyymi, jota on pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa
- oksentelu
- ihottuma, johon liittyy väriltään poikkeavia ympäristöstään kohoamattomia ihoalueita tai aknen kaltaisia koholla olevia kyhmyjä

- korkea verenpaine
- anemia (veren punasolujen vähyys)
- verenvuoto
- poikkeava ihon paksuuntuminen
- tavanomaisesti säärissä ilmenevä turvotus (raajaturvotus)
- kutiseva tai kuiva iho
- kipu suussa tai suun haavaumat, limakalvojen tulehdus (stomatiitti).

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- jonkin tyyppiset ihosyövät, kuten tyvisolusyöpä, ihon okasolusyöpä ja keratoakantooma
- elimistön kuivumistila, jolloin elimistössä ei ole riittävästi nestettä
- pienentynyt fosfaatti- tai natriumpitoisuus (todetaan verikokeella)
- suurentunut verensokeripitoisuus (todetaan verikokeella)
- suurentunut maksan väriaineen (bilirubiinin) pitoisuus veressä; oireita ovat ihon tai silmien muuttuminen keltaiseksi
- keuhkotulehdus, josta saattaa aiheutua hengitysvaikeuksia ja joka saattaa olla hengenvaarallinen (pneumoniitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cotellic-tablettien säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cotellic sisältää

- Vaikuttava aine on kobimetinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kobimetinibihemifumaraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kobimetinibiä.
- Muut aineet ovat (katso kohta 2 ”Cotellic sisältää laktoosia ja natriumia”):
- tabletin ytimessä laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
- kalvopäällysteessä polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cotellic-kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia ja pyöreitä, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu COB. Saatavana on yksi pakkauskoko: 63 tablettia (kolme 21 tabletin läpipainoliuskaa).

Myyntiluvan haltija
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/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
Tel: +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

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.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

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 Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.