

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Cotellic 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha cobimetinib hemifumarate ekwivalenti għal 20 mg cobimetinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 36 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita bojod u tondi b'dijametru ta' madwar 6.6 mm, b'"COB" imnaqqxa fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Cotellic huwa indikat għall-użu flimkien ma' vemurafenib għat-trattament ta' pazjenti adulti b'melanoma li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurgija jew metastatika b'mutazzjoni BRAF V600 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'Cotellic flimkien ma' vemurafenib għandu jinbada u jiġi sorveljat biss minn tabib ikkwalifikat li għandu esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel jinbada dan it-trattament, il-pazjenti għandu jkollhom l-istat tat-tumur tal-melanoma pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Cotellic hija ta' 60 mg (3 pilloli ta' 20 mg) darba kuljum.

Cotellic jittiehed f'ċiklu ta' 28 ġurnata. Kull doża tikkonsisti minn tliet pilloli ta' 20 mg (60 mg) u għandha tittiehed darba kuljum għal 21 ġurnata konsekuttiva (Jiem 1 sa 21 - perjodu ta' trattament); segwita minn waqfien ta' 7 ijiem (Jiem 22 sa 28 - waqfa mit-trattament). Kull ċiklu ta' trattament sussegwenti b'Cotellic għandu jinbada wara li tkun għaddiet il-waqfa mit-trattament ta' 7 ijiem.

Għal tagħrif dwar il-pożoloġija ta' vemurafenib, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tiegħu.

Tul tat-trattament

Trattament b'Cotellic għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma jibqax jiehu benefiċċju jew sal-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli (ara Tabella 1 hawn taħt).

Doži maqbuza

Jekk tinqabeż doża, tista' tittiehed sa 12-il siegħa qabel id-doża li jmiss biex jinżamm il-kors ta' darba kuljum.

Rimettar

F'każ ta' rimettar wara l-ghoti ta' Cotellic, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali f'dik il-ġurnata u t-trattament għandu jitkompla kif preskritt l-ghada.

Modifikazzjonijiet ġenerali fid-doża

Id-deċiżjoni dwar jekk titnaqqas id-doża ta' xi wieħed mit-trattamenti jew taż-żewġ trattamenti għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni tas-sigurtà jew t-tollerabilità tal-pazjent individwali mwettqa mit-tabib li jippreskrivi t-trattament. Modifikazzjoni fid-doża ta' Cotellic hija indipendenti minn modifikazzjoni fid-doża ta' vemurafenib.

Jekk jinqabzu doži minhabba t-tossicità, dawn id-doži m'għandhomx jiġu sostitwiti. Ladarba titnaqqas id-doża, din m'għandhiex tiżdied aktar tard.

It-Tabella 1 hawn taht tagħti gwida ġenerali dwar modifikazzjoni fid-doża ta' Cotellic.

Tabella 1 Modifikazzjonijiet rakkomandati fid-doża ta' Cotellic

Grad (CTC-AE)*	Doża rakkomandata ta' Cotellic
Grad 1 jew Grad 2 (tollerabbli)	L-ebda tnaqqis fid-doża. Żomm Cotellic f'doża ta' 60 mg darba kuljum (3 pilloli)
Grad 2 (intollerabbli) jew Grad 3/4	
L-ewwel Dehra	Waqqaf it-trattament sa Grad $\leq$ 1, ibda t-trattament mill-ġdid b'40 mg darba kuljum (2 pilloli)
It-tieni Dehra	Waqqaf it-trattament sa Grad $\leq$ 1, ibda t-trattament mill-ġdid b'20 mg darba kuljum (pillola waħda)
It-tielet Dehra	Ikkunsidra twaqqif permanenti

*L-intensità ta' avvenimenti avversi kliniċi ggradati permezz tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTC-AE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0

Parir għall-modifikazzjoni fid-doża minhabba emorragija

Każijiet ta' Grad 4 jew emorragija ċerebrali: It-trattament b'Cotellic għandu jiġi interrott. It-trattament b'Cotellic għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal każijiet ta' emorragija attribwiti għal Cotellic.

Każijiet ta' Grad 3: It-trattament b'Cotellic għandu jiġi interrott waqt l-evalwazzjoni biex tiġi evitata kull kontribuzzjoni potenzjali għall-każ. M'hemm l-ebda data dwar l-effikaċja ta' modifikazzjoni fid-doża ta' Cotellic għal avvenimenti ta' emorragija. Għandu jiġi applikat ġudizzju kliniku meta jiġi kkunsidrat bidu mill-ġdid tat-trattament b'Cotellic. Jekk indikat klinikament, id-dożaġġ ta' vemurafenib jista' jitkompla meta t-trattament b'Cotellic jiġi interrott.

Parir għall-modifikazzjoni fid-doża minhabba disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug

Għandu jiġi kkunsidrat twaqqif permanenti tat-trattament b'Cotellic jekk is-sintomi kardijaċi huma attribwiti għal Cotellic u ma jitjibux wara interruzzjoni temporanja.

Tabella 2 Modifikazzjonijiet rakkomandati fid-doża ta' Cotellic f'pazjenti b'porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriku tax-xellug (LVEF - left ventricular ejection fraction) imnaqqas mil-linja bażi

Pazjent	Valur ta' LVEF	Modifikazzjoni rakkomandata fid-doża ta' Cotellic	Valur ta' LVEF wara waqfa mit-trattament	Doża ta' kuljum rakkomandata ta' Cotellic
Mingħajr sintomi	≥ 50% (jew 40-49% u tnaqqis assolut ta' < 10% mil-linja bażi)	Kompli bid-doża attwali	N/A	N/A
	< 40% (jew 40-49% u tnaqqis assolut ta' ≥ 10% mil-linja bażi)	Waqqaf it-trattament għal ġimagħtejn	Tnaqqis assolut ta' < 10% mil-linja bażi	L-ewwel dehra: 40 mg
				It-tieni dehra: 20 mg
			< 40% (jew tnaqqis assolut ta' ≥ 10% mil-linja bażi)	It-tielet dehra: twaqqif permanenti
				Twaqqif permanenti
Sintomatiku	N/A	Waqqaf it-trattament għal 4 ġimgħat	Mingħajr sintomi u bi tnaqqis assolut ta' < 10% mil-linja bażi	L-ewwel dehra: 40 mg
			Mingħajr sintomi u < 40% (jew tnaqqis assolut ta' ≥ 10% mil-linja bażi)	It-tieni dehra: 20 mg
				It-tielet dehra: twaqqif permanenti
			Sintomatiku irrispettivament mil-LVEF	Twaqqif permanenti

N/A = Mhux applikabbli

It-trattament b'vemurafenib jista' jitkompla meta jiġi mmodifikat it-trattament b'Cotellic, jekk ikun indikat klinikament.

Parir għall-modifikazzjoni fid-doża minhabba rabdomijolisi u żidiet ta' creatine phosphokinase (CPK)

Rabdomijolisi jew żidiet sintomatiċi ta' CPK

It-trattament b'Cotellic għandu jiġi interrott. Jekk rabdomijolisi jew żidiet sintomatiċi ta' CPK ma jitjibux fi żmien 4 ġimgħat, it-trattament b'Cotellic għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Jekk is-severità titjeb b'mill-inqas grad wiehed fi żmien 4 ġimgħat, Cotellic jista' jinbeda mill-ġdid b'doża mnaqqa b'20 mg, jekk indikat klinikament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Id-dożaġġ ta' vemurafenib jista' jitkompla meta t-trattament b'Cotellic jiġi mmodifikat.

Żidiet ta' CPK asintomatiċi

Grad 4: It-trattament b'Cotellic għandu jiġi interrott. Jekk żidiet ta' CPK ma jitjibux għal Grad ≤3 fi żmien 4 ġimgħat wara interruzzjoni tad-doża, it-trattament b'Cotellic għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Jekk CPK titjeb għal Grad ≤ 3 fi żmien 4 ġimgħat, Cotellic jista' jinbeda mill-ġdid b'doża mnaqqa b'20 mg, jekk indikat klinikament, u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Id-dożaġġ ta' Vemurafenib jista' jitkompla meta t-trattament b'Cotellic jiġi mmodifikat.

Grad ≤ 3 : Wara li tkun giet eskluża rabdomijolisi, id-dożaġġ ta' Cotellic m'għandux għalfejn jiġi mmodifikat.

Parir għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Cotellic meta jintuża ma' vemurafenib

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied

Għal anomalitajiet tal-laboratorju tal-fwied ta' Grad 1 u 2, Cotellic u vemurafenib għandhom jitkomplew bid-doża preskritta.

Grad 3: Cotellic għandu jitkompla bid-doża preskritta. Id-doża ta' vemurafenib tista' titnaqqas kif klinikament xieraq. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' vemurafenib.

Grad 4: it-trattament ta' Cotellic u t-trattament ta' vemurafenib għandhom jiġu interrotti. Jekk l-anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied jitjiebu għal Grad ≤ 1 fi żmien 4 ġimgħat, Cotellic għandu jinbeda mill-ġdid b'doża mnaqqa b'20 mg u vemurafenib b'doża klinikament xierqa, skont l-SmPC tiegħu.

It-trattament ta' Cotellic u t-trattament ta' vemurafenib għandhom jitwaqqfu għalkollox jekk l-anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied ma jitjibux għal Grad ≤ 1 fi żmien 4 ġimgħat jew jekk jerġghu jseħħu anomalitajiet tal-laboratorju tal-fwied ta' Grad 4 wara titjib inizjali.

Fotosensittività

Fotosensittività ta' Grad ≤ 2 (tollerabbli) għandha tiġi mmaniġġjata b'kura ta' appoġġ.

Fotosensittività ta' Grad 2 (intollerabbli) jew ta' Grad ≥ 3 : Cotellic u vemurafenib għandhom jiġu interrotti sakemm ikun hemm titjib għal Grad ≤ 1 . It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid bl-ebda bidla fid-doża ta' Cotellic. Id-dożaġġ ta' vemurafenib għandu jitnaqqas kif klinikament xieraq, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tiegħu għal aktar tagħrif.

Raxx

Avvenimenti ta' raxx jistgħu jseħħu bi trattament b'Cotellic kif ukoll b'vemunafenib. Id-doża ta' Cotellic u/jew ta' vemurafenib tista' tiġi interrotta temporanjament u/jew imnaqqa kif indikat klinikament.

Barra dan, għal:

Raxx ta' Grad ≤ 2 (tollerabbli) għandu jiġi mmaniġġjat b'kura ta' appoġġ. Id-dożaġġ ta' Cotellic jista' jitkompla mingħajr modifikazzjoni.

Raxx akniformi ta' Grad 2 (intollerabbli) jew ta' Grad ≥ 3 : Għandhom jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet ġenerali ta' modifikazzjoni fid-doża fit-Tabella 1 għal Cotellic. Id-dożaġġ ta' vemurafenib jista' jitkompla meta t-trattament ta' Cotellic jiġi mmodifikat (jekk indikat klinikament).

Raxx mhux akniformi jew makulopapulari ta' Grad 2 (intollerabbli) jew ta' Grad ≥ 3 : Id-dożaġġ ta' Cotellic jista' jitkompla mingħajr modifikazzjoni jekk indikat klinikament. Id-dożaġġ ta' vemurafenib jista' jiġi interrott temporanjament u/jew jitnaqqas, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tiegħu għal aktar tagħrif.

Titwil ta' QT

Jekk matul it-trattament il-QTc jaqbeż il-500 msec, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' vemurafenib (sezzjoni 4.2) għall-modifikazzjonijiet fid-doża għal vemurafenib. Mhix meħtieġa modifikazzjoni fid-doża ta' Cotellic meta jittiehed flimkien ma' vemurafenib.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Hemm *data* minima għal Cotellic f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, għalhekk effett ma jistax jiġi eskluż. Cotellic għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jista' jkollhom żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobimetinib mhux marbut meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). B'Cotellic jistgħu jseħħu anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied, u għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ta' kwalunkwe grad (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti mhux Kawkasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cotellic f'pazjenti mhux Kawkasi ma ġewx determinati.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cotellic fit-tfal u l-adolesxenti b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Cotellic huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. Dawn jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Qabel ma jittiehed Cotellic flimkien ma' vemurafenib, il-pazjenti għandu jkollhom l-istat tat-tumur pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat permezz ta' test validat.

Cotellic flimkien ma' vemurafenib f'pazjenti li kellhom progressjoni waqt li kienu qed jieħdu inibitur ta' BRAF

Hemm *data* limitata f'pazjenti li jieħdu l-kombinazzjoni ta' Cotellic ma' vemurafenib li kellhom progressjoni waqt li kienu qed jieħdu inibitur ta' BRAF qabel. Din id-*data* turi li l-effikaċja tal-

kombinazzjoni se tkun aktar baxxa f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għażliet oħra ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati qabel trattament bil-kombinazzjoni f'din il-popolazzjoni ttrattata minn qabel b'inibitur ta' BRAF. Is-sekwenzjar ta' trattamenti wara progressjoni waqt terapija b'inibitur ta' BRAF ma ġiex determinat.

Cotellic flimkien ma' vemurafenib f'pazjenti b'metastasi fil-moħħ

Data limitata turi li s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' Cotellic u vemurafenib f'pazjenti b'melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 b'metastasi fil-moħħ hija konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib. L-effikaċja tal-kombinazzjoni ta' Cotellic u vemurafenib f'dawn il-pazjenti ma ġiex evalwata. L-attività fil-kranju ta' Cotellic mhix magħrufa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Emorraġija

Jistgħu jsejnhu avvenimenti ta' emorraġija, li jinkludu avvenimenti ta' emorraġija magġuri (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali għall-fsada, bħal metastasi fil-moħħ, u/jew f'pazjenti li jużaw prodotti mediċinali fl-istess waqt li jżidu r-riskju ta' fsada (li jinkludu terapija kontra l-plejtlits jew kontra l-koagulazzjoni tad-demm). Għall-immaniġġjar ta' emorraġija jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2.

Retinopatija seruża

Retinopatija seruża (akkumulazzjoni ta' fluwidu fis-saffi tar-retina) kienet osservata f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' MEK, inkluż Cotellic (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu rrapportati bħala korjoretinopatija jew qtugħ tar-retina.

Iż-żmien medjan sa bidu inizjali ta' avvenimenti ta' retinopatija seruża kien ta' xahar (firxa 0-9 xhur). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti osservati fl-istudji kliniċi għaddew, jew tjiebu għal Grad 1 mingħajr sintomi wara interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati f'kull vista għal sintomi ta' disturbi fil-vista godda jew li sejrjn għall-aġġar. Jekk jiġu identifikati sintomi ta' disturbi fil-vista godda jew li sejrjn għall-aġġar, huwa rakkomandat eżami oftalmologiku. Jekk tiġi ddijanostikata retinopatija seruża, it-trattament b'Cotellic għandu jitwaqqaf sakemm is-sintomi fil-vista jitjiebu għal Grad ≤ 1 . Retinopatija seruża tista' tiġi mmaniġġjata permezz ta' interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

Disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug

Tnaqqis fl-LVEF mil-linja bażi kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cotellic (ara sezzjoni 4.8). Iż-żmien medjan sa bidu inizjali ta' avvenimenti kien ta' 4 xhur (firxa 1-13-il xahar).

LVEF għandu jiġu evalwat qabel jinbeda t-trattament biex jiġu stabbiliti valuri fil-linja bażi, imbagħad wara l-ewwel xahar ta' trattament u mill-inqas kull 3 xhur jew kif indikat klinikament sat-twaqqif tat-trattament. Tnaqqis f'LVEF mil-linja bażi jista' jiġi mmaniġġjat bl-użu ta' interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti kollha li jerġgħu jibdeu it-trattament bi tnaqqis fid-doża ta' Cotellic għandu jkollhom il-kejl ta' LVEF meħud wara madwar ġimagħtejn, 4 ġimgħat, 10 ġimgħat u 16-il ġimgħa, u mbagħad kif indikat klinikament.

Pazjenti b'LVEF fil-linja bażi taħt il-limitu istituzzjonali l-aktar baxx tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) jew taħt 50% ma ġewx studjati.

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied jistgħu jseħhu meta Cotellic jintuża flimkien ma' vemurafenib u b'vemunafenib bħala sustanza waħedha (jekk joghġbok irreferi għall-SmPC tiegħu).

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied, speċifikament żidiet f'alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), u alkaline phosphatase (ALP), kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'Cotellic flimkien ma' vemurafenib (ara sezzjoni 4.8).

Anormalitajiet fil-valuri tal-fwied għandhom jiġu ssorveljati permezz ta' testijiet tal-fwied tal-laboratorju qabel jinbeda t-trattament ikkombinat u kull xahar waqt it-trattament, jew aktar spiss kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Anormalitajiet ta' grad 3 fit-testijiet tal-laboratorju tal-fwied għandhom jiġu mmanigġjati permezz ta' interruzzjoni tat-trattament b'vemunafenib jew tnaqqis fid-doża. Immanigġja anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied ta' Grad 4 b'interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tat-trattament kemm ta' Cotellic kif ukoll ta' vemurafenib (ara sezzjoni 4.2).

Rabdomijolisi u żidiet ta' CPK

Rabdomijolisi giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cotellic (ara sezzjoni 4.8).

Jekk tkun iddijanostikata rabdomijolisi, it-trattament b'Cotellic għandu jitwaqqaf u l-livelli ta' CPK u sintomi oħra għandhom jiġu mmonitorjati sakemm jgħaddu. Skont is-severità tar-rabdomijolisi, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu Cotellic flimkien ma' vemurafenib fi studji kliniċi kien hemm ukoll żidiet ta' CPK ta' Grad 3 u 4, inklużi żidiet mingħajr sintomi 'l fuq mil-linja bażi (ara sezzjoni 4.8). Iż-żmien medjan sal-ewwel okkorrenza ta' żidiet ta' CPK ta' Grad 3 jew 4 kien ta' 16-il jum (firxa: 11-il jum sa 10 xhur); iż-żmien medjan biex jgħaddu kompletament kien ta' 16-il jum (firxa: jumejn sa 15-il xahar).

Livelli ta' CPK u tal-kreatinina fis-serum għandhom jitkejlu qabel il-bidu tat-trattament, biex jiġu stabbiliti valuri fil-linja bażi, u mbagħad għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar waqt it-trattament, jew kif indikat klinikament. Jekk CPK fis-serum ikun elevat, iċċekkja għal sinjali u sintomi ta' rabdomijolisi jew kawżi oħrajn. Skont is-severità tas-sintomi jew iż-żieda ta' CPK; jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Dijarea

Każijiet ta' dijarea ta' Grad ≥ 3 u serja kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Cotellic. Dijarea għandha tiġi mmanigġjata b'sustanzi kontra d-dijarea u kura ta' appoġġ. Għal dijarea ta' Grad ≥ 3 li sseħħ minkejja kura ta' appoġġ, Cotellic u vemurafenib għandhom jitwaqqfu sakemm id-dijarea titjeb għal Grad ≤ 1 . Jekk terġa' sseħħ dijarea ta' Grad ≥ 3 , id-doża ta' Cotellic u vemurafenib għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra: inibituri ta' CYP3A

Użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwi ta' CYP3A waqt trattament b'Cotellic għandu jiġi evitat. Għandu jkun hemm attenzjoni jekk inibitur moderat ta' CYP3A jingħata flimkien ma' Cotellic. Jekk l-użu flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għas-sigurtà u jekk klinikament indikat għandhom jiġu applikati modifikazzjonijiet fid-doża (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

Titwil ta' QT

Jekk matul it-trattament il-QTc jaqbeż il-500 msec, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 tal-SmPC ta' vemurafenib.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq cobimetinib

Inibituri ta' CYP3A

Cobimetinib huwa mmetabolizzat minn CYP3A u l-AUC ta' cobimetinib żdiedet b'madwar 7 darbiet fil-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A (itraconazole) f'individwi f'saħħithom. Il-kobor tal-interazzjoni tista' tkun aktar baxxa fil-pazjenti.

Inibituri qawwija ta' CYP3A (see sezzjoni 4.4.)

Evita użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija ta' CYP3A waqt trattament b'cobimetinib. Inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, ritonavir, cobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, posaconazole, nefazodone u meraq tal-grejpfrut. Jekk użu fl-istess waqt ta' inibitur qawwi ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għas-sigurtà. Għal inibituri qawwija ta' CYP3A użati għal żmien qasir (7 ijiem jew inqas), ikkunsidra interruzzjoni tat-terapija b'cobimetinib matul il-perjodu ta' użu tal-inibitur.

Inibituri moderati ta' CYP3A (see sezzjoni 4.4.)

Għandu jkun hemm kawtela jekk cobimetinib jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A. Inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, amiodarone, erythromycin, fluconazole, miconazole, diltiazem, verapamil, delavirdine, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Meta cobimetinib jingħata flimkien ma' inibitur moderat ta' CYP3A, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għas-sigurtà.

Inibituri hfief ta' CYP3A

Cobimetinib jista' jingħata flimkien ma' inibituri hfief ta' CYP3A mingħajr aġġustament fid-doża.

Indutturi ta' CYP3A

L-ghoti ta' cobimetinib flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A ma ġiex evalwat fi studju kliniku, madankollu, x'aktarx li jkun hemm tnaqqis fl-esponiment għal cobimetinib. Għalhekk, l-użu fl-istess waqt ta' indutturi moderati u qawwija ta' CYP3A (eż. carbamazepine, rifampicin, phenytoin, u St. John's Wort) għandu jiġi evitat. Għandhom jiġu kkunsidrati sustanzi alternattivi bl-ebda induzzjoni jew b'induzzjoni minima ta' CYP3A. Peress li l-koncentrazzjonijiet ta' cobimetinib x'aktarx li jkunu mnaqqsa b'mod sinifikanti meta jingħata flimkien ma' indutturi moderati sa qawwija ta' CYP3A, l-effikaċja tal-pazjent tista' tiġi kompromessa.

Inibituri ta' P-glycoprotein

Cobimetinib huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp). L-ghoti fl-istess waqt ta' inibituri ta' P-gp bhal ciclosporin u verapamil jista' jkollu l-potenzjal li jzid il-koncentrazzjonijiet fil-plazma ta' cobimetinib.

Effetti ta' cobimetinib fuq prodotti medicinali ohra

Sottostrati ta' CYP3A u CYP2D6

Studju kliniku dwar interazzjoni bejn medicina u ohra (DDI - *drug-drug interaction*) f'pazjenti bil-kanċer wera li l-koncentrazzjonijiet fil-plazma ta' midazolam (sottostrat sensitiv ta' CYP3A) u dextromethorphan (sottostrat sensitiv ta' CYP2D6) ma nbidlux fil-prezenza ta' cobimetinib.

Sottostrati ta' CYP1A2

In vitro, cobimetinib huwa induttur potenzjali ta' CYP1A2 u ghalhekk jista' jnaqqas l-esponiment ghal sottostrati ta' din l-enzima *eż.*, theophylline. Ma sarux studji klinici dwar DDI biex tigi evalwata r-rilevanza klinika ta' din is-sejba.

Sottostrati ta' BCRP

In vitro, cobimetinib huwa inibitur moderat ta' BCRP (Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider - *Breast Cancer Resistance Protein*). Ma sarux studji klinici dwar DDI biex tigi evalwata din is-sejba, u inibizzjoni klinikament rilevanti ta' BCRP intestinali ma tistax tigi eskluża.

Sustanzi ohra kontra l-kanċer

Vemurafenib

M'hemm l-ebda evidenza ta' xi interazzjoni bejn medicina u ohra klinikament sinifikanti bejn cobimetinib u vemurafenib f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurgija jew metastatika u ghalhekk mhux rakkomandat agġustament fid-doża.

Effetti ta' cobimetinib fuq sistemi ta' trasport tal-medicina

Studji *in vitro* juru li cobimetinib mhux sottostrat tat-trasportaturi għall-assorbiment fil-fwied OATP1B1, OATP1B3 u OCT1, madankollu, dan jinibixxi b'mod dgħajjef lil dawn it-trasportaturi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet ma gietx investigata.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw żewġ metodi effettivi ta' kontraċezzjoni, bhal kondom jew metodu ieħor ta' barriera (bi spermicida, jekk disponibbli) waqt it-trattament b'Cotellic u għal mill-inqas tliet xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' Cotellic f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew letalità għall-embriju u malformazzjonijiet tal-kanali l-kbar u l-kranju fil-fetu (ara sezzjoni 5.3). Cotellic m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx bżonn ċar u wara konsiderazzjoni b'attenzjoni tal-ħtigijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk cobimetinib jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Cotellic, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* fil-bnedmin għal cobimetinib. Ma sar l-ebda studju dwar il-fertilità fl-annimali, iżda dehru effetti avversi fuq l-organi riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dan mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Cotellic għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Disturbi fil-vista kienu rrapportati f'xi pazjenti ttrattati b'cobimetinib waqt studji kliniċi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk ikollhom disturbi fil-vista jew xi effetti avversi oħra li jistgħu jaffettwaw il-hila tagħhom il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u biex ma jużawx magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib ġiet evalwata f'247 pazjent b'melanoma avanzata b'mutazzjoni BRAF V600 fl-Istudju GO28141. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avvenimenti avversi ta' Grad ≥ 3 kien ta' 0.6 xhur fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra 0.8 xhur fil-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib.

Is-sigurtà ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib ġiet evalwata wkoll f'129 pazjent b'melanoma avanzata b'mutazzjoni BRAF V600 fl-Istudju NO25395. Il-profil tas-sigurtà tal-Istudju NO25395 kien konsistenti ma' dak osservat fl-Istudju GO28141.

Fl-Istudju GO28141, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($>20\%$) osservati bi frekwenza oghla fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kienu dijarea, raxx, dardir, deni, reazzjoni ta' fotosensittività, zieda ta' alanine aminotransferase, zieda ta' aspartate aminotransferase, zieda ta' creatine phosphokinase fid-demm, u rimettar. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($>20\%$) osservati bi frekwenza oghla fil-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib kienu artralġja, alopeċja, u iperkeratosi. Għeja kienet osservata fi frekwenzi simili fiż-żewġ gruppi.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' vemurafenib għal deskrizzjonijiet shaħ tal-effetti mhux mixtieqa kollha assoċjati ma' trattament b'vemurafenib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) huma bbażati fuq riżultati minn Studju ta' Fażi III, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-placebo (GO28141), li evalwa is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib meta mqabbla ma' vemurafenib wahdu f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel, b'melanoma avanzata lokalment li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija (Stadju IIIC) jew metastatika (Stadju IV) pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

Il-frekwenzi tal-ADRs huma bbażati fuq l-analiżi tas-sigurtà tal-pazjenti ttrattati b'cobimetinib flimkien ma' vemurafenib b'segwitu medjan ta' 11.2 xhur (data meta waqqfet tingabar id-*data* 19 ta' Settembru 2014).

L-ADRs li kienu rrapportati f'pazjenti b'melanoma huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem MedDRA, il-frekwenza u l-grad ta' severità. Intużat il-konvenzjoni li ġejja għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

Komuni ħafna $\geq 1/10$

Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$

Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$

Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$

Rari ħafna $< 1/10,000$

It-Tabella 3 telenka r-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala marbuta mal-użu ta' Cotellic. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs huma mniżżla skont is-severità tagħhom, bl-aktar severi l-ewwel u kienu rrapportati skont NCI-CTCAE v 4.0 (kriterji ta' tossiċità komuni) għall-valutazzjoni tat-tossiċità fl-Istudju GO28141.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) f'pazjenti ttrattati b'Cotellic f'kombinazzjoni ma' vemurafenib fl-Istudju GO28141[^]

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Karċinoma taċ-ċellula bażi, Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda**, Keratoakantoma**	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anemija	Deidratazzjoni, Ipofofatemija, Iponatrimija, Iperglicemija	
Disturbi fl-ghajnejn	Retinopatija seruża ^a , Vista mċajpra	Indeboliment fil-vista	
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja, Emorraġija*		

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Pulmonite	
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, Dardir, Rimettar, Stomatite		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Fotosensittività ^b , Raxx, Raxx makulo-papulari, Dermatite akniformi, Iperkeratosi ^{**} , Ħakk ^c , Ġilda xotta ^c		
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Rabdomijolisi ^{***}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni, Sirdat, Edima periferali ^c		
Investigazzjonijiet	Żieda ta' CPK fid-demmm, Żieda ta' ALT, Żieda ta' AST, Żieda ta' Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Żieda ta' ALP fid-demmm	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra, Żieda tal-bilirubina fid-demmm	

[^] Data meta waqqfet tingabar id-data 19 ta' Settembru 2014

* Jekk jogħġbok irreferi għall-paragrafu *Emorraġija* fis-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

** Jekk jogħġbok irreferi għall-paragrafu *Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda, keratoakantoma u iperkeratozi* fis-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula".

*** Jekk jogħġbok irreferi għall-paragrafu *Rabdomijolisi* fis-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula".

^a Tinkludi avvenimenti kemm ta' korjoretinopatija kif ukoll ta' qtugħ tar-retina li jindikaw retinopatija seruża (ara sezzjoni 4.4)

^b Ċifra kkombinata tinkludi rapporti ta' reazzjoni ta' fotosensittività, ħruq mix-xemx, dermatite solari, elastozi aktinika

^c ADRs identifikati fi studju b'cobimetinib bħala monoterapija (ML29733; studju fl-Istati Uniti). Madankollu, dawn kienu wkoll ADRs irrappurtati għall-kombinazzjoni ta' cobimetinib flimkien ma' vemurafenib fi provi kliniċi mwettqa f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija jew metastatika.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Emorraġija

Avvenimenti ta' fsada kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib milli fil-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (kull tip u Grad: 13% kontra 7%). Iż-żmien medjan sal-ewwel bidu kien ta' 6.1 xhur fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib.

Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kinux serji. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti għaddew mingħajr bidla fid-doża ta' Cotellic. Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati avvenimenti ta' emorraġija maġġuri (inklud emorraġija fil-kranju u fl-apparat gastrointestinali). Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu fl-istess waqt ta' terapija kontra l-plejtlits jew kontra l-koagulazzjoni tad-demmm. Jekk isseħħ emorraġija, ittratta kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Rabdomajolisi

Rabdomajolisi giet irrappurtata wkoll fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suk. Sinjali jew sintomi ta' rabdomajolisi jehtiegu evalwazzjoni klinika xierqa u trattament kif indikat, kif ukoll modifikazzjoni fid-doża ta' Cotellic jew waqfien skont is-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Fotosensittività

Fotosensittività kienet osservata bi frekwenza oghla fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra l-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (47% kontra 35%). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1 jew 2, b'avvenimenti ta' Grad ≥ 3 jseħhu f'4% tal-pazjenti fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra 0% fil-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib.

Ma kienx hemm tendenzi evidenti fiż-żmien tal-bidu ta' avvenimenti ta' Grad ≥ 3 . Avvenimenti ta' fotosensittività ta' Grad ≥ 3 fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kienu ttrattati bi prodotti mediċinali topiċi primarji flimkien ma' interruzzjonijiet fid-doża kemm ta' cobimetinib kif ukoll ta' vemurafenib (ara sezzjoni 4.2).

Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' fototossicità b'Cotellic bħala sustanza waħedha.

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda, keratoakantoma u iperkeratozi

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda kienet irrappurtata bi frekwenza aktar baxxa fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra l-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (kull Grad: 3% kontra 13%). Keratoakantoma kienet irrappurtata bi frekwenza aktar baxxa fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra l-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (kull Grad: 2% kontra 9%). Iperkeratozi kienet irrappurtata bi frekwenza aktar baxxa fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra l-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (kull Grad: 11% kontra 30%).

Retinopatija seruża

F'pazjenti ttrattati b'Cotellic kienu rrappurtati każijiet ta' retinopatija seruża (ara sezzjoni 4.4.) Għal pazjenti li rrappurtaw disturbi fil-vista ġodda jew li marru għall-aġġar, huwa rakkomandat eżami oftalmoloġiku. Retinopatija seruża tista' tiġi mmaniġġjata permezz ta' interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament (ara Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

Disfunzjoni tal-ventriku tax-xellug

Tnaqqis fl-LVEF mil-linja bażi kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cotellic (ara sezzjoni 4.4). LVEF għandu jiġi evalwat qabel jinbada t-trattament biex jiġi stabbiliti valuri fil-linja bażi, imbagħad wara l-ewwel xahar ta' trattament u mill-inqas kull 3 xhur jew kif indikat klinikament sal-waqfien tat-trattament. Tnaqqis f'LVEF mil-linja bażi jista' jiġi mmaniġġjat bl-użu ta' interruzzjoni tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Anormalitajiet tal-laboratorju

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied

Anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied, speċifikament ALT, AST, u ALP kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'Cotellic flimkien ma' vemurafenib (ara sezzjoni 4.4).

Testijiet tal-laboratorju tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel jinbada t-trattament ikkombinat u kull xahar waqt it-trattament, jew aktar spiss jekk indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm

Żidiet mingħajr sintomi fil-livelli ta' CPK fid-demm kienu osservati bi frekwenza oghla fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra l-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib fl-Istudju GO28141 (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Kien osservat avveniment wieħed ta' rabdomijolisi f'kull grupp ta' trattament tal-istudju b'żidiet fl-istess waqt f'CPK fid-demm.

It-Tabella 4 tippovdi l-frekwenza tal-anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied imkejla u ta' creatine phosphokinase elevata għal kull Grad u għall-Gradi 3-4.

Tabella 4 Testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied u oħrajn osservati fl-Istudju ta' Fażi III GO28141

Bidliet fir-rapporti ta' data tal-laboratorju	Cobimetinib flimkien ma' vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo flimkien ma' vemurafenib (n = 246) (%)	
	Kull Grad	Gradi 3-4	Kull Grad	Gradi 3-4
Test tal-funzjoni tal-fwied				
Żieda fl-ALP	69	7	55	3
Żieda fl-ALT	67	11	54	5
Żieda fl-AST	71	7	43	2
Żieda fil-GGT	62	20	59	17
Żieda fil-bilirubina fid-demm	33	2	43	1
Anormalitajiet oħra tal-laboratorju				
Żieda ta' CPK fid-demm	70	12	14	<1

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Fl-istudju ta' Fażi III b'Cotellic flimkien ma' vemurafenib f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija jew metastatika (n=247), 183 pazjent (74%) kellhom età ta' <65 sena, u 44 pazjent (18%) kellhom età ta' 65-74 sena, 16 (6%) kellhom età ta' 75-84 sena, u 4 pazjenti (2%) kellhom età ta' ≥85 sena. Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom avvenimenti avversi (AE - *adverse events*) kien simili fil-pazjenti b'età ta' <65 sena u dawk b'età ta' ≥65 sena. Pazjenti ta' ≥65 sena kienu aktar probabbli li jkollhom avvenimenti avversi serji (SAEs - *serious adverse events*) u li jkollhom AEs li jwasslu għat-twaqqif ta' cobimetinib minn dawk ta' <65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Cotellic fit-tfal u l-adolesxenti ma gietx determinata kompletament. Is-sigurtà ta' Cotellic giet evalwata fi studju b'aktar minn centru wiehed, open-label u b'doża li tiżdied f'55 pazjent pedjatriku b'età minn sentejn sa 17-il sena b'tumuri solidi. Il-profil tas-sigurtà ta' Cotellic f'dawn il-pazjenti kien konsistenti ma' dak fil-popolazzjoni adulta (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettqet l-ebda prova farmakokinetika f'individwi b'indeboliment tal-kliewi. Mhux rakkomandat agġustament fid-doża għal indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi bbażat fuq riżultati tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Hemm data minima għal Cotellic f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Cotellic għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva fi studji kliniċi fil-bniedem. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, cobimetinib għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura ta' appoġġ. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' cobimetinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EE02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cobimetinib huwa inibitur orali reversibbli, selettiv u allosteriku li jimblokka r-rotta ta' protein kinase attivati permezz ta' mitogen (MAPK - *mitogen-activated protein kinases*) billi jimmira kinase regolat minn sinjali ekstraċċellulari u attivat permezz ta' mitogen (MEK - *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*) 1 u MEK 2 u dan iwassal għall-inibizzjoni tal-fosforilazzjoni ta' kinase regolat minn sinjali ekstraċċellulari (ERK - *extracellular signal-related kinase*) 1 u ERK 2. Għalhekk, cobimetinib jimblokka l-proliferazzjoni taċ-ċelluli indotta mir-rotta ta' MAPK permezz ta' inibizzjoni tal-fergħa ta' sinjalar ta' MEK1/2.

Fil-mudelli ta' qabel l-użu kliniku, il-kombinazzjoni ta' cobimetinib u vemurafenib uriet li jekk jiġu mmirati fl-istess waqt proteini b' mutazzjoni BRAF V600 u proteini MEK f'ċelluli tal-melanoma, il-kombinazzjoni taż-żewġ prodotti tinibixxi l-attivazzjoni mill-ġdid tar-rotta MAPK permezz ta' MEK1/2, li twassal għall-inibizzjoni aktar qawwija ta' sinjalar intraċċellulari u proliferazzjoni taċ-ċelluli tat-tumur imnaqqsa

Effikaċja klinika u sigurtà

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà u l-ebda *data* dwar l-effikaċja ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib f'pazjenti b' metastasi fis-sistema nervuża ċentrali. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b' melanoma malinna mhux fil-ġilda.

Studju GO28141 (coBRIM)

L-Istudju GO28141 huwa studju ta' Fażi III, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib meta mqabbel ma' vemurafenib flimkien mal-plaċebo, f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b' melanoma avanzata lokalment li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija (Stadju IIIC) jew metastatika (Stadju IV) pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

Pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1 biss iddahhlu fl-Istudju GO28141. Pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 jew aktar kienu esklużi mill-istudju.

Wara konferma ta' mutazzjoni BRAF V600, bl-użu tat-test cobas® 4800 għall-mutazzjoni BRAF V600, 495 pazjent li ma kinux ittrattati qabel b' melanoma avanzata lokalment li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija jew metastatika kienu randomised biex jirċievu:

- Plaċebo darba kuljum fil-Ġranet 1-21 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 28 ġurnata u 960 mg vemurafenib darbtejn kuljum fil-Ġranet 1-28, jew
- Cotellic 60 mg darba kuljum fil-Ġranet 1-21 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 28 ġurnata u 960 mg vemurafenib darbtejn kuljum fil-Ġranet 1-28

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *Progression-free survival*) kif evalwata mill-investigatur (INV - *investigator*) kienet il-punt finali primarju. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza globali (OS - *overall survival*), rata ta' rispons oġġettiv, tul tar-rispons (DoR - *duration of response*) kif evalwat mill-INV u PFS kif evalwata minn faċilità ta' rieżami indipendenti (IRF - *independent review facility*).

Karatteristiċi importanti fil-linja bażi kienu jinkludu: 58% tal-pazjenti kienu rġiel, l-età medjana kienet ta' 55 sena (firxa 23 sa 88 sena), 60% kellhom melanoma metastatika fl-istadju M1c u l-proporzjon ta' pazjenti b'LDH elevat kien ta' 46.3% fil-grupp ta' cobimetinib flimkien ma' vemurafenib u ta' 43.0% fil-grupp tal-plaċebo flimkien ma' vemurafenib.

Fl-Istudju GO28141, kien hemm 89 pazjent (18.1%) b'età ta' 65-74, 38 pazjent (7.7%) b'età ta' 75-84 u 5 pazjenti (1.0%) b'età ta' 85 sena u aktar.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5 Riżultati tal-effikaċja mill-Istudju GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Plaċebo + vemurafenib N=248
<u>Punt Finali Primarju^{a, f}</u>		
<u>Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)</u>		
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	12.3 (9.5, 13.4)	7.2 (5.6, 7.5)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.58 (0.46; 0.72)	
<u>Punti Finali Sekondarji Ewlenin^{a, f}</u>		
<u>Sopravivenza Globali (OS – <i>Overall Survival</i>)^g</u>		
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	22.3 (20.3, NE)	17.4 (15.0, 19.8)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.70 (CI ta' 95%: 0.55, 0.90) (valur p = 0.0050 ^e)	
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR - <i>Objective response rate</i>)	172 (69.6%)	124 (50.0%)
(CI ta' 95%) għal ORR ^c	(63.5%, 75.3%)	(43.6%, 56.4%)
Differenza f'ORR % (CI ta' 95%) ^d	19.6 (11.0, 28.3)	
<u>L-Aħjar Rispons Globali (BOR - <i>Best Overall Response</i>)</u>		
Rispons komplut	39 (15.8%)	26 (10.5%)
Rispons parzjali	133 (53.8%)	98 (39.5%)
Marda stabbli	44 (17.8%)	92 (37.1%)
<u>Tul tar-Rispons (DoR – <i>Duration of Response</i>)</u>		
DoR medjan (xhur) (CI ta' 95%) għal medjan	13 (11.1, 16.6)	9.2 (7.5, 12.8)

NE = Ma setgħax jiġi evalwat

^a Evalwat u kkonfermat mill-investigatur (INV) bl-użu ta' RECIST v1.1

^b Analizi stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku u l-klassifikazzjoni tal-metastasi (stadju tal-marda)

^c Bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson

^d Bl-użu tal-metodu Hauck-Anderson

^e Il-valur p ta' OS (0.0050) qasam il-limitu speċifikat minn qabel (valur p <0.0499)

^f Id-data meta waqqfet tingabar id-data għal din l-analiżi aġġornata tal-PFS u l-punti finali sekondarji ta' ORR, BOR u DoR hija s-16 ta' Jannar 2015. Is-segwitu medjan kien ta' 14.2 xhur.

^g Id-data meta waqqfet tingabar id-data għall-analiżi finali ta' OS hija t-28 ta' Awwissu 2015 u s-segwitu medjan kien ta' 18.5 xhur.

L-analizi primarja għall-Istudju GO28141 twettqet b'data meta waqqfet tingabar id-data tad-09 ta' Mejju 2014. Titjib sinifikanti fil-punt finali primarju, PFS evalwata mill-investigatur, kien osservat f'pazjenti li tpoġġew fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib meta mqabbel mal-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (HR 0.51 (0.39; 0.68); valur $p < 0.0001$). L-istima medjana ta' PFS evalwata mill-investigatur kienet ta' 9.9 xhur għall-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra 6.2 xhur għall-grupp ta' placebo flimkien ma' vemurafenib. L-istima medjana tar-rieżami indipendenti ta' PFS kienet ta' 11.3 xhur għall-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kontra 6.0 xhur għall-grupp ta' placebo flimkien ma' vemurafenib (HR 0.60 (0.45; 0.79); valur $p = 0.0003$). Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) fil-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kienet ta' 67.6% kontra 44.8% fil-grupp ta' placebo flimkien ma' vemurafenib. Id-differenza fl-ORR kienet ta' 22.9% (valur $p < 0.0001$).

L-analizi finali ta' OS għall-Istudju GO28141 twettqet b'data meta waqqfet tingabar id-data tat-28 ta' Awwissu 2015. Kien osservat titjib sinifikanti f'OS f'pazjenti assenjati għall-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib meta mqabbel mal-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (Figura 1). L-istimi ta' OS ta' sena (75%) u sentejn (48%) għall-grupp ta' Cotellic flimkien ma' vemurafenib kienu akbar minn dawk għall-grupp tal-placebo flimkien ma' vemurafenib (64% u 38% rispettivament).

Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali finali – Popolazzjoni b'intenzjoni li tigi ttrattata (data meta waqqfet tingabar id-data: 28 ta' Awwissu 2015)

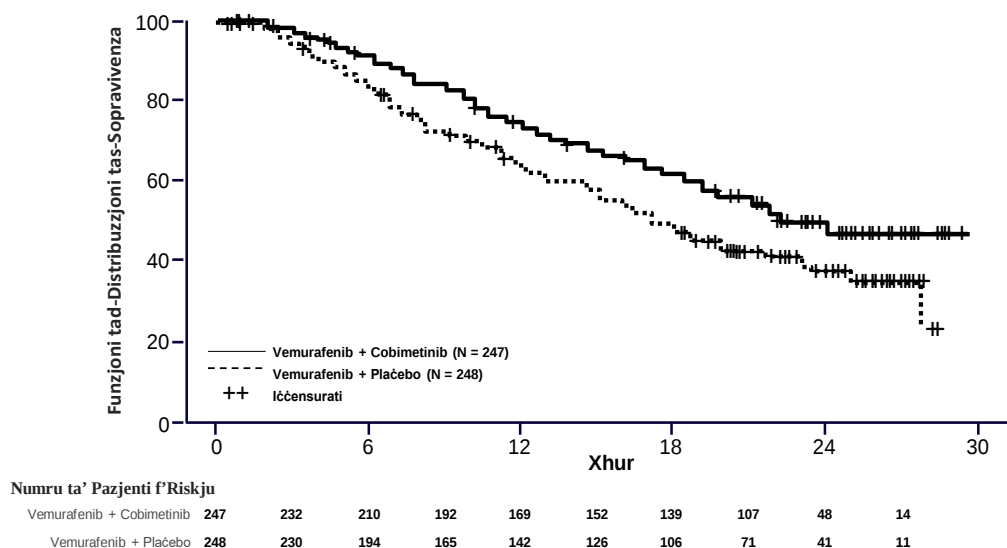
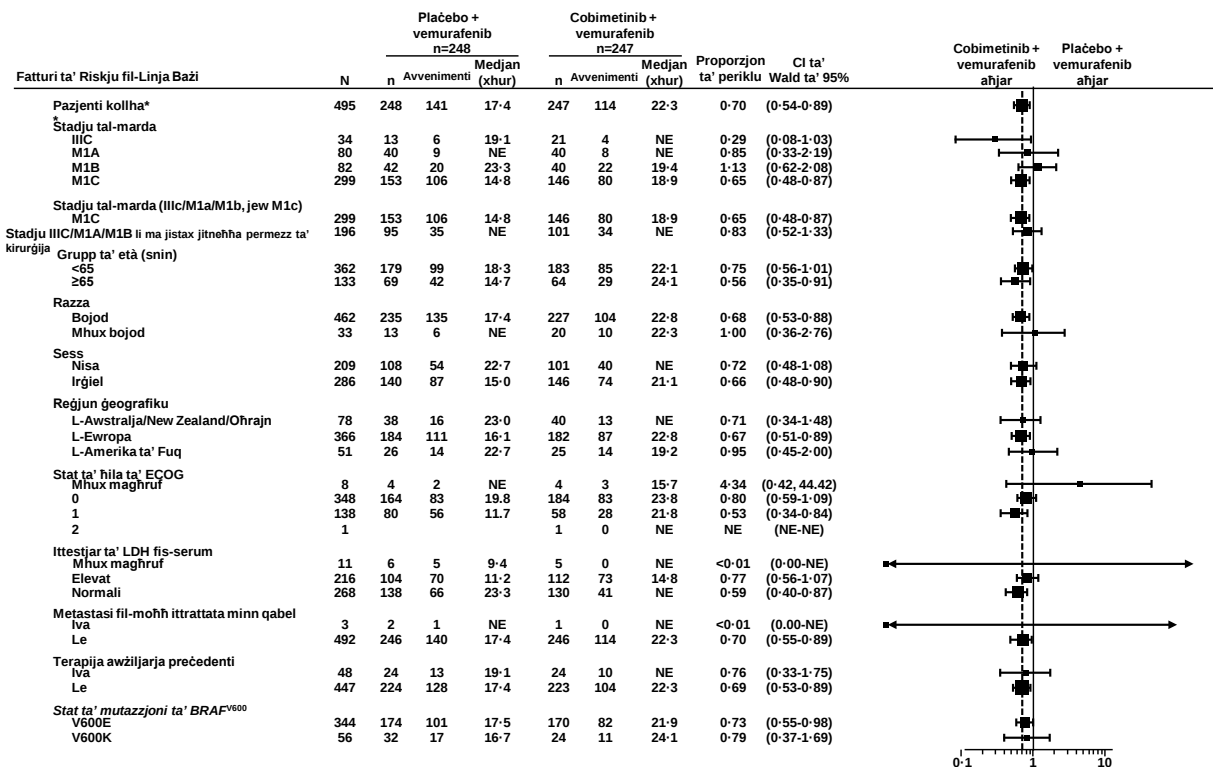


Figura 2: Forest plot għall-proporzjonijiet ta' periklu għall-analizi finali tas-sopravivenza globali tas-sottogrupp – Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (data meta waqfiet tingabar id-data: 28 ta' Awwissu 2015)



L-istat globali tas-saħħa / il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa skont rapport mill-pazjent ġew imkejla bl-użu tal-Kwestjonarju tal-Kwalità tal-Ħajja EORTC - Core 30 (QLQ-C30 - *Quality of Life Questionnaire – Core 30*). Punteġġi għad-dominji funzjonali kollha u l-biċċa l-kbira tas-sintomi (telf t'apit, stitikezza, dardir u rimettar, qtugħ ta' nifs, uġiġħ, gheja) urew li l-bidla medja mil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament u ma wrewx bidla klinikament sinifikanti (il-punteġġi kollha kienu bidla ta' ≤ 10 punti mil-linja bażi).

Studju NO25395 (BRIM7)

L-effikaċja ta' Cotellic kienet evalwata fi Studju ta' Fażi Ib, NO25395, li kien maħsub biex jiġu evalwati s-sigurtà, it-tollerabilità, il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' Cotellic meta jiġi miżjud ma' vemurafenib għat-trattament ta' pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurgija jew metastatika, pożittiva għall-mutazzjoni BRAFV600 (kif osservat permezz tat-Test cobas® 4800 għall-Mutazzjoni BRAF V600).

F'dan l-istudju kienu ttrattati 129 pazjent b'Cotellic u vemurafenib: 63 qatt ma kienu rċevew terapija b'inibitur ta' BRAF (BRAFi - *BRAF inhibitor*) qabel u 66 pazjent kellhom progressjoni waqt li kienu qed jirċievu terapija preċedenti ta' vemurafenib. Fost it-63 pazjent li qatt ma kienu ħadu BRAFi qabel, 20 pazjent kienu rċevew terapija sistemika għal melanoma avanzata minn qabel bil-maġġoranza (80%) ta' din tkun immunoterapija.

Riżultati tal-popolazzjoni li qatt ma ħadet BRAFi mill-Istudju NO25395 ġeneralment kienu konsistenti ma' dawk mill-Istudju GO28141. Pazjenti li qatt ma kienu ħadu BRAFi qabel (n=63) laħqu rata ta' rispons oġġettiv ta' 87%, inkluż rispons komplut f'16% tal-pazjenti. It-tul medjan tar-rispons kien ta' 14.3 xhur. Il-PFS medjana għall-pazjenti li qatt ma ħadu BRAFi qabel kienet ta' 13.8 xhur, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 20.6 xhur.

Fost pazjenti li kellhom progressjoni fuq vemurafenib (n=66), ir-rata ta' rispons oġġettiv kienet ta' 15%. It-tul medjan tar-rispons kien ta' 6.8 xhur. Il-PFS medjana għall-pazjenti li kellhom progressjoni fuq vemurafenib kienet ta' 2.8 xhur, bi żmien ta' segwitu medjan ta' 8.1 xhur.

F'pazjenti li qatt ma rċewew terapija b'inibitur ta' BRAF qabel, is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 28.5 xhur (CI ta' 95% 23.3-34.6). F'pazjenti li kellhom progressjoni fuq terapija b'inibitur ta' BRAF, is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 8.4 xhur (CI ta' 95% 6.7-11.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Twettaq studju ta' fażi I/II, b'aktar minn ċentru wieħed, open-label u b'doża li tiżdied f'pazjenti pedjatriki (< 18-il sena, n=55) biex jiġu evalwati s-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' Cotellic. L-istudju kien jinkludi pazjenti pedjatriki b'tumuri solidi b'attivazzjoni magħrufa jew potenzjali tar-rota RAS/RAF/MEK/ERK, li għaliha t-terapija standard giet ippruvata li hija ineffettiva jew intollerabbli jew li għaliha ma hemm l-ebda għażla ta' trattament kurattiv b'kura standard. Il-pazjenti kienu ttrattati b'sa 60 mg ta' Cotellic mill-ħalq darba kuljum fil-Jiem 1-21 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Ir-rata ta' rispons globali kienet baxxa b'2 risponsi parzjali (3.6%) biss.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara dożaġġ orali ta' 60 mg f'pazjenti bil-kanċer, cobimetinib wera rata moderata ta' assorbiment b' T_{max} medjana ta' 2.4 sigħat. Il-medja fi stat fiss tas- C_{max} u l- AUC_{0-24} kienu ta' 273 ng/mL u 4340 ng.sieġha/mL rispettivament. Il-medja tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni fi stat fiss kienet madwar 2.4 darbiet. Cobimetinib għandu farmakokinetika lineari fil-firxa tad-doża ta' ~3.5 mg sa 100 mg.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' cobimetinib kienet ta' 45.9% (CI ta' 90%: 39.7%, 53.1%) f'individwi f'saħħithom. Twettaq studju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem f'persuni f'saħħithom, li wera li cobimetinib kien immetabolizzat b'mod estensiv u eliminat fl-ippurġar. Il-porzjon assorbit kien ta' ~88% li jindika assorbiment għoli u metabolizmu tal-ewwel passaġġ.

Il-farmakokinetika ta' cobimetinib ma tinbidilx meta jingħata fi stat mitmugħ (ikla b'ħafna xaham) meta mqabbla ma' stat sajjem f'individwi f'saħħithom. Peress li l-ikel ma jbidilx il-farmakokinetika ta' cobimetinib, jista' jingħata mal-ikel jew mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

Cobimetinib huwa 94.8% marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro*. Ma kien osservat l-ebda rbit preferenzjali maċ-ċelluli ħomor tad-demm tal-bniedem (proporzjon ta' demm għall-plażma 0.93).

Il-volum ta' distribuzzjoni kien ta' 1050 L f'individwi f'saħħithom li ngħataw doża fil-vini ta' 2 mg. Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni kien ta' 806 L f'pazjenti bil-kaner ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Cobimetinib huwa sottostrat ta' P-gp *in vitro*. It-trasport mill-barriera ta' bejn il-moħħ u d-demm mhux magħruf.

Bijotrasformazzjoni

Ossidazzjoni permezz ta' CYP3A u glukuronidazzjoni permezz ta' UGT2B7 jidhru li huma r-rotot ewlenin tal-metabolizmu ta' cobimetinib. Cobimetinib huwa l-frazzjoni predominanti fil-plażma. Ma kien osservat l-ebda metabolit ossidattiv akbar minn 10% tar-radjuattività totali fiċ-ċirkolazzjoni jew metabolit speċifiku uman fil-plażma. Prodott mediċinali mhux mibdul fl-ippurġar u fl-awrina ammonta għal 6.6% u 1.6% tad-doża mogħtija, rispettivament, li jindika li cobimetinib huwa primarjament immetabolizzat b'eliminazzjoni minima mill-kliewi. *Data in vitro* tindika li cobimetinib mhux inibitur ta' OAT1, OAT3 jew OCT2.

Eliminazzjoni

Cobimetinib u l-metaboliti tiegħu kienu kkaratterizzati fi studju tal-bilanċ tal-massa f'individwi f'saħħithom. Bħala medja, 94% tad-doża kienet irkuprata fi żmien 17-il ġurnata. Cobimetinib kien immetabolizzat u eliminat b'mod estensiv fl-ippurgar.

Wara għoti fil-vini ta' doża ta' 2 mg ta' cobimetinib, it-tneħħija (CL - *clearance*) medja mill-plażma kienet ta' 10.7 L/s. Is-CL evidenti medja wara dożaġġ orali ta' 60 mg f'pazjenti bil-kanċer kienet ta' 13.8 L/s.

Il-*half-life* medja tal-eliminazzjoni wara dożaġġ orali ta' cobimetinib kienet ta' 43.6 sigħat (firxa: 23.1 sa 69.6 sigħat). Għalhekk, jista' jiehu sa ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament biex cobimetinib jitneħħa kompletament miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, sess, razza, etniċità, ECOG fil-linja bażi, indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi ma affettwawx il-farmakokinetika ta' cobimetinib. L-età fil-linja bażi u l-piż tal-ġisem fil-linja bażi kienu identifikati bħala kovarjati statistikament sinifikanti fuq it-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' cobimetinib rispettivament. Madankollu, analiżi tas-sensittività tissugġerixxi li l-ebda wiehed minn dawn il-kovarjati ma kellu impatt klinikament sinifikanti fuq l-esponiment fi stat fiss.

Sess

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 210 nisa u 277 raġel, is-sess m'għandux effett fuq l-esponiment għal cobimetinib.

Anzjani

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 133 pazjent b'età ta' ≥ 65 sena, l-età m'għandhiex effett fuq l-esponiment għal cobimetinib.

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' *data* ta' qabel l-użu kliniku u l-istudju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem, cobimetinib fil-biċċa l-kbira huwa mmetabolizzat, b'eliminazzjoni minima mill-kliewi. Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku formali f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn 151 pazjent b'indeboliment ħafif tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina (CRCL - *creatinine clearance*) ta' 60 sa inqas minn 90 mL/min), 48 pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (CRCL 30 sa inqas minn 60 mL/min), u 286 pazjent b'funzjoni tal-kliewi normali (CRCL akbar minn jew uguali għal 90 mL/min), uriet li CRCL ma kellha l-ebda influwenza sinifikanti fuq l-esponiment għal cobimetinib. Indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi ma jinfluwenzax l-esponiment għal cobimetinib abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Hemm *data* minima għal Cotellic f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' cobimetinib kienet evalwata f'6 individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A), f'6 individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B), f'6 individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C) u f'10 individwi f'saħħithom. Esponimenti sistemici totali għal cobimetinib wara doża waħda kienu simili f'individwi b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom, filwaqt li individwi b'indeboliment sever tal-fwied kellhom esponimenti għal cobimetinib aktar baxxi (proporzjon tal-medja geometrika tal-AUC_{0-∞} ta' 0.69 imqabbel ma' individwi f'saħħithom) li mhumix meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Esponimenti għal cobimetinib mhux marbut kienu simili bejn individwi b'indeboliment ħafif u

moderat tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied filwaqt li individwi b'indeboliment sever tal-fwied kellhom esponimenti madwar darbtejn oghla (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża massima ttollerata (MTD - *maximum tolerated dose*) fil-pazjenti pedjatriki bil-kanċer għall-formulazzjonijiet ta' pillola u suspensjoni kienu ddikjarati bħala 0.8 mg/kg/jum u 1.0 mg/kg/jum, rispettivament. Il-medja ġeometrika (CV%) tal-esponimenti fi stat fiss fil-pazjenti pedjatriki bl-MTD iddikjarata ta' 1.0 mg/kg/jum (formulazzjoni ta' suspensjoni) kienet $C_{max,ss}$ ta' 142 ng/mL (79.5%) u $AUC_{0-24,ss}$ ta' 1862 ng.siegħa/mL (87.0%), li hija madwar 50% aktar baxxa minn dik fl-adulti b'doża ta' 60 mg darba kuljum.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'cobimetinib. Studji standard dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni b'cobimetinib kienu negattivi.

Ma sarux studji dedikati dwar il-fertilità fl-annimali b'cobimetinib. Fi studji dwar l-effett tossiku, kienu osservati bidliet deġenerattivi f'tessuti riproduttivi inkluż żieda ta' apoptożi/nekrozi tal-*corpora lutea* u tal-bużżieqa seminali, ċelluli tal-epitelju tal-epididime u tal-vaġina fil-firien, u ċelluli tal-epitelju tal-epididime fil-klieb. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhix magħrufa.

Meta nġhata lil firien tqal, cobimetinib ikkawża mewt tal-embriju u malformazzjonijiet tal-kanali l-kbar u tal-kranju fil-fetu b'esponimenti sistemiċi simili għall-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata.

Is-sigurtà kardjovaskulari ta' cobimetinib flimkien ma' vemurafenib ma gietx evalwata *in vivo*. *In vitro*, cobimetinib ipproduċa inibizzjoni moderata tal-kanal tal-joni hERG ($IC_{50} = 0.5 \mu M$ [266 ng/mL]), li hija madwar 18-il darba oghla mill-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) bid-doża ta' 60 mg li għandha titqiegħed fis-suq (C_{max} mhux marbut = 14 ng/mL [0.03 μM]).

Studji dwar l-effett tossiku fil-firien u l-klieb identifikaw bidliet deġenerattivi ġeneralment reversibbli fil-mudullun, fl-apparat gastrointestinali, fil-ġilda, fit-timu, fil-glandola adrenali, fil-fwied, fil-milsa, fil-glandola limfatika, fil-kliwi, fil-qalb, fl-ovarji, u fil-vaġina b'esponimenti fil-plażma taħt il-livelli ta' effikaċja klinika. Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża kienu jinkludu ulċerazzjoni tal-ġilda, effużjonijiet fis-superfiċje, u akantozi fil-far u infjammazzjoni kronika attiva u deġenerazzjoni tal-esofagu assoċjati ma' gradi varji ta' gastroenteropatija fil-klieb.

Fi studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'firien frieħ, esponimenti sistemiċi għal cobimetinib kienu 2 sa 11-il darba oghla fil-jum 10 wara t-twelid milli fil-jum 38 wara t-twelid meta l-esponimenti kienu simili għal dawk f'firien adulti. F'firien frieħ, l-ġhoti ta' cobimetinib wassal għal bidliet simili għal dawk osservati fl-istudji piviali dwar l-effett tossiku fl-adulti, inkluż bidliet deġenerattivi reversibbli fit-timu u fil-fwied, piż tal-milsa u tat-tirojde/paratirojde mnaqqas, żieda fil-fosfru, bilirubina u fil-massa taċ-ċelluli ħomor tad-dem u tnaqqis fit-trigliceridi. Mortalità sehhet f'annimali frieħ b'doża (3 mg/kg) li ma wasslitx għall-mortalità f'annimali adulti.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium (E468)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja trasparenti tal-PVC/PVDC li fiha 21 pillola. Kull pakkett fih 63 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1048/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Ġunju 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

IT-TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cotellic 20 mg pilloli miksija b'rita
cobimetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha cobimetinib hemifumarate ekwivalenti għal 20 mg cobimetinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-pilloli fihom ukoll lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

63 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1048/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

cotellic

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cotellic 20 mg pilloli miksija b'rita
cobimetinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Cotellic 20 mg pilloli miksija b'rita cobimetinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Cotellic u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cotellic
3. Kif għandek tieħu Cotellic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Cotellic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cotellic u għalxiex jintuża

X'inhu Cotellic

Cotellic huwa medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva cobimetinib.

Għalxiex jintuża Cotellic

Cotellic jintuża biex jitratta pazjenti adulti li għandhom tip ta' kanċer tal-gilda msejjaħ melanoma, li nfirx għal partijiet oħra tal-ġisem jew li ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurġija.

- Jintuża flimkien ma' medicina oħra kontra l-kanċer imsejja vемurafenib.
- Jista' jintuża biss f'pazjenti li l-kanċer tagħhom għandu bidla (mutazzjoni) fi proteina msejja "BRAF". Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jittestjak għal din il-mutazzjoni. Din il-bidla setgħet wasslet għall-iżvilupp tal-melanoma.

Kif jaħdem Cotellic

Cotellic jimmira proteina msejja "MEK" li hija importanti fil-kontroll tat-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer. Meta Cotellic jintuża flimkien ma' vемurafenib (li jimmira l-proteina mibdula "BRAF"), dan ikompli jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cotellic

Tihux Cotellic:

- jekk inti allergiku għal cobimetinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Cotellic.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Cotellic jekk għandek:

- Fsada

Cotellic jista' jikkawża fsada severa, speċjalment fil-moħħ jew fl-istonku tiegħek (*ara wkoll "Fsada severa" fis-Sezzjoni 4*). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi fsada mhux tas-soltu jew xi

wiehed minn dawn is-sintomi: uġiġh ta' ras, sturdament, thossok dghajjef, demm fl-ippurgar jew ippurgar iswed u tirremetti d-demm.

- **Problemi fl-għajnejn**

Cotellic jista' jikkawża problemi fl-għajnejn (*ara wkoll "Problemi fl-għajnejn (fil-vista)" fis-Sezzjoni 4*). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok is-sintomi li ġejjin: vista mċajpra, vista mgħawġa, parti mill-vista nieqsa, jew xi bidliet oħra fil-vista tiegħek waqt it-trattament. It-tabib tiegħek għandu jeżaminalek għajnejk jekk ikollok problemi godda jew li qed jaggravaw fil-vista tiegħek waqt li tkun qed tiehu Cotellic.

- **Problemi fil-qalb**

Cotellic jista' jnaqqas l-ammont ta' demm ippumpjat mill-qalb tiegħek (*ara wkoll "Problemi fil-qalb" fis-Sezzjoni 4*). It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet qabel u waqt it-trattament tiegħek b'Cotellic biex jiċċekkja kemm qalbek tista' tippompja d-demm tajjeb. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sensazzjoni li qalbek qed tħabbat b'mod qawwi ħafna, b'mod mgħaġġel jew b'mod irregolari, jew jekk ikollok sturdament, thoss kollox idur bik u/jew thoss li se jhossok ħazin, qtugħ ta' nifs, gheja, jew nefha fir-riġlejn.

- **Problemi fil-fwied**

Cotellic jista' jżid l-ammont ta' xi enzimi tal-fwied fid-demm tiegħek waqt it-trattament. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja dawn l-ammonti u jimmonitorja kemm qed jahdem tajjeb il-fwied tiegħek.

- **Problemi fil-muskoli**

Cotellic jista' jikkawża żieda fil-livelli ta' creatine phosphokinase, enzima li tinsab prinċipalment fil-muskoli, fil-qalb, u fil-moħħ. Dan jista' jkun sinjal ta' ħsara fil-muskoli (rabdomajolisi) (*ara wkoll "Problemi fil-muskoli" fis-Sezzjoni 4*). It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm biex jimmonitorja dan. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi: uġiġh fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija, jew awrina skura jew ta' lewn aħmar.

- **Dijarea**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok dijarea. Dijarea severa tista' tikkawża telf ta' fluwidu tal-ġisem (deidratazzjoni). Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar x'għandek tagħmel biex tgħin tipprevjeni jew tittratta dijarea.

Tfal u adolexxenti

Cotellic mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cotellic f'persuni iżgħar minn 18-il sena ma ġewx determinati.

Mediċini oħra u Cotellic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex Cotellic jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu xi mediċini oħra. Barra dan xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Cotellic.

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Cotellic jekk qed tiehu:

Mediċina	Għalxiex tintuża l-mediċina
itraconazole, clarithromycin, erythromycin, telithromycin, voriconazole, rifampicin, posaconazole, fluconazole, miconazole	għal xi infezzjonijiet ikkawżati minn fungi u batterji
ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdine, amprenavir, fosamprenavir	għall-infezzjoni tal-HIV
telaprevir	għall-epatite Ċ
nefadozone	għad-depressjoni
amiodarone	għal tahbit tal-qalb irregolari
diltiazem, verapamil	għall-pressjoni għolja
imatinib	għall-kanċer
carbamazepine, phenytoin	għall-aċċessjonijiet
St John's Wort	mediċina mill-ħxejjex, tintuża għat-trattament tad-depressjoni. Din hija disponibbli mingħajr riċetta.

Cotellic ma' ikel u xorb

Evita li tiehu Cotellic mal-meraq tal-grejpfrut. Dan għaliex dan jista' jżid l-ammont ta' Cotellic fid-demm tieghek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

- L-użu ta' Cotellic mhux rakkomandat waqt it-tqala - għalkemm l-effetti ta' Cotellic ma għewx studjati f'nisa tqal, dan jista' jikkawża ħsara permanenti jew difetti tat-twelid fit-tarbija mhux imwiġda.
- Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'Cotellic jew fit-3 xhur wara l-aħħar doża tieghek, għid lit-tabib tieghek minnufih.
- Mhux maghruf jekk Cotellic jgħaddix fil-halib tas-sider. It-tabib tieghek se jiddiskuti mieghek il-benefiċċji u r-riskji ta' teħid ta' Cotellic, jekk qed tredda'.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw żewġ metodi effettivi ta' kontraċezzjoni bħal kondom jew metodu ieħor ta' barriera (bi spermicida, jekk disponibbli) waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara li jispiċċa t-trattament. Staqsi lit-tabib tieghek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Cotellic jista' jaffettwa l-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni. Evita li ssuq jew li thaddem magni jekk ikollok problemi bil-vista tieghek jew problemi oħra li jistgħu jaffettwaw il-hila tieghek eż. jekk thossok sturdut jew għajjen. Kellem lit-tabib tieghek jekk m'intix ċert.

Cotellic fih lactose u sodium

Il-pilloli fihom lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Cotellic

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija 3 pilloli (total ta' 60 mg) darba kuljum.

- Hu l-pilloli kuljum għal 21 ġurnata (imsejha “perjodu ta’ trattament”).
- Wara 21 ġurnata, tihux pilloli Cotellic għal 7 ijiem. Matul din il-waqfa ta’ 7 ijiem fit-trattament ta’ Cotellic, għandek tkompli tiehu vemurafenib kif qallek it-tabib tiegħek.
- Ibda l-perjodu ta’ 21 ġurnata ta’ trattament b’Cotellic li jmiss wara l-waqfa ta’ 7 ijiem.
- Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek, jew li jwaqqaf it-trattament b’mod temporanju jew permanenti. Dejjem għandek tiehu Cotellic skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Tehid tal-medicina

- Ibla’ l-pilloli shaħ mal-ilma.
- Cotellic jista’ jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Jekk tirremetti

Jekk tirremetti wara li tiehu Cotellic, tihux doża żejda ta’ Cotellic f’dak il-jum. L-għada kompli hu Cotellic bħas-soltu.

Jekk tiehu Cotellic aktar milli suppost

Jekk tiehu Cotellic aktar milli suppost, kellem tabib minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tiehu Cotellic

- Jekk ikun fadal aktar minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss tiegħek, hu d-doża maqbuża hekk kif tiftakar.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss tiegħek, aqbez id-doża li tkun insejt. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- M’għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Cotellic

Huwa importanti li tkompli tiehu Cotellic sakemm jippreskrivih it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulhadd. Jekk ikollok effetti sekondarji t-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek, jew li jwaqqaf it-trattament b’mod temporanju jew permanenti.

Jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Fuljett ta’ Tagħrif ta’ vemurafenib, li jintuża flimkien ma’ Cotellic.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn taħt, jew jekk dawn imorru għall-aġar waqt it-trattament.

Fsada severa (komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Cotellic jista’ jikkawża fsada severa, speċjalment fil-moħħ jew fl-istonku tiegħek. Skont fejn tkun il-fsada, is-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġħ ta’ ras, sturdament, jew dgħufija
- tirremetti d-demmi
- uġiġħ ta’ żaqq
- ippurgar ta’ lewn aħmar jew iswed

Problemi fl-ghajnejn (fil-vista) (komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Cotellic jista' jikkawża problemi fl-ghajnejn. Xi whud minn dawn il-problemi fl-ghajnejn jistgħu jkunu riżultat ta' "retinopatija seruża" (akkumulazzjoni ta' fluwidu taħt ir-retina fl-ghajn). Is-sintomi ta' retinopatija seruża jinkludu:

- vista mċajpra
- vista mġhawġa
- parti mill-vista nieqsa
- kwalunkwe bidla oħra fil-vista tiegħek

Problemi fil-qalb (komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Cotellic jista' jnaqqas l-ammont ta' demm ippumpjat mill-qalb tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- thossok sturdut
- thoss kollox idur bik u/jew li se jhossok ħazin
- thossok bla nifs
- thossok għajjen/a
- sensazzjoni li qalbek qed tħabbat b'mod qawwi hafna, b'mod mġaġġel jew b'mod irregolari
- nefha fir-riglejn.

Problemi fil-muskoli (mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Cotellic jista' jwassal għall-kollass ta' muskoli (rabbdomajolisi), is-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġh fil-muskoli
- spażmi u dgħufija fil-muskoli
- awrina skura jew ta' lewn aħmar.

Dijarea (komuni hafna: tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok dijarea u segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar x'għandek tagħmel biex tgħin tipprevjeni jew tittratta dijarea.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- zieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx
- raxx tal-ġilda
- thossok se tirremetti (dardir)
- deni
- sirdat
- zieda fl-enzimi tal-fwied (osservati fit-testijiet tad-demm)
- riżultati mhux normali ta' test tad-demm relatat ma' creatine phosphokinase, enzima li tinsab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli skeletriċi
- rimettar
- raxx tal-ġilda b'erja ċatta li bidlet il-kulur jew ponot imqabża li jixbhu l-akne
- pressjoni għolja
- anemija (livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm)
- fsada
- thaxxin mhux normali tal-ġilda
- nefha ġeneralment fis-saqajn (edima periferali)
- ħakk fil-ġilda jew ġilda xotta
- uġiġh fil-ħalq jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-membrani mukużi (stomatite).

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- xi tipi ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċellula bażi, karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda u keratoakantoma
- deidratazzjoni, fejn il-ġisem tiegħek ma jkollux biżżejjed fluwidu
- livelli mnaqqsa ta' phosphate jew sodium (osservati fit-testijiet tad-demmm)
- zieda fil-livell taz-zokkor (osservata fit-testijiet tad-demmm)
- zieda ta' pigment tal-fwied (imsejjah "bilirubina") fid-demmm. Is-sinjali jinkludu sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn
- infjammazzjoni tal-pulmuni li tista' tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs, u tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (imsejja "pulmonite").

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Cotellic

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Cotellic

- Is-sustanza attiva hi cobimetinib. Kull pillola miksija b'rita fiha cobimetinib hemifumarate ekwivalenti għal 20 mg cobimetinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma (ara Sezzjoni 2 "Cotellic fih lactose u sodium"):
 - Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), u magnesium stearate (E470b).
 - Kisja b'rita: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350 u talc (E553b).

Kif jidher Cotellic u l-kontenut tal-pakkett

Cotellic pilloli miksija b'rita huma bojod, tondi b'"COB" imnaqqa fuq naħa wahda. Hemm disponibbli daqs tal-pakkett wiehed: 63 pillola (3 folji ta' 21 pillola).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.