

Cotellic 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Lokakuu 2017, v. 3.2

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Cotellic on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena kobimetinibiä. Sitä käytetään melanooman (eräänlainen ihosyöpä) hoitoon, kun melanooma on muodostanut etäpesäkkeitä (levinnyt muualle elimistöön) tai sitä ei voida poistaa leikkauksella. Cotellic-hoitoa annetaan potilaille, joiden melanoomassa on BRAF V600 -mutaatio. Cotellic-hoitoa on käytettävä yhdessä vemurafenibiksi kutsutun lääkkeen kanssa.

Melanoomaan sairastuneiden määrä lisääntyy jatkuvasti maailmanlaajuisesti. 28 Euroopan maassa todettiin vuonna 2012 noin 82 750 uutta melanoomatapausta. Sadasta uudesta todetusta melanoomatapauksesta noin kuudessa melanoomaa ei voida leikata tai se on muodostanut etäpesäkkeitä. Tämä viittaa siihen, että uusien leikkaushoitoon soveltumattomien tai etäpesäkkeitä muodostaneiden melanoomatapausten lukumäärä on näissä 28 Euroopan maassa lähes 5 000 tapausta vuodessa.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Cotellic-valmistetta on tutkittu yhdessä pääasiallisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 495 potilasta. Potilaat sairastivat melanoomaa, jossa oli BRAF V600 -mutaatio ja joka oli levinnyt muualle elimistöön tai jota ei voitu poistaa leikkauksella. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Tutkimushoito oli joko Cotellic-valmistetta yhdessä vemurafenibin kanssa tai lumevalmistetta (vaikuttamatonta valmistetta) yhdessä vemurafenibin kanssa. Tehon pääasiallinen mittari oli aika sairauden pahenemiseen (etenemisvapaa elossaoloaika, progression-free survival). Tässä tutkimuksessa Cotellic-valmisteen lisääminen vemurafenibiin oli tehokkaampi hoito kuin lumevalmisteen lisääminen vemurafenibiin. Cotellic-hoitoa saaneilla potilailla aika sairauden pahenemiseen oli keskimäärin 12,3 kuukautta verrattuna 7,2 kuukauteen potilailla, jotka saivat lumevalmistetta.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Cotellic-valmisteen ja vemurafenibin yhdistelmän tehosta seuraavissa potilasryhmissä on vähän tietoa:

- lapset (alle 18-vuotiaat potilaat)
- muut kuin valkoihoiset potilaat
- potilaat, jotka tarvitsevat pitkäkestoista Cotellic-hoitoa
- potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten toimintahäiriö
- potilaat, joilla on maksan toimintahäiriö.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Nesteiseen retinopatiaan liittyvät silmätapahtumat (esim. verkkokalvoirtaumat) (nesteeseen kertyminen silmän takaosassa sijaitsevan verkkokalvon kerroksiin, verkkokalvo on näköinformaatiota vastaanottava silmän osa)	Cotellicilla tai sen kanssa samaan lääkeriikymään kuuluvilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu nesteiseen retinopatiaan liittyneitä silmätapahtumia.	Tätä riskiä ei voida estää, mutta sitä voidaan vähentää, jos potilas ilmoittaa heti näköhäiriöistä lääkeriikille. Tila voidaan hoitaa valmisteyhteenvedossa kuvatulla tavalla keskeyttämällä lääkehoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito.
Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö (mukaan lukien pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio ja sydänlihassairaus) (eräänlainen sydänsairaus, joka johtuu sydämen heikentyneestä kyvystä pumpata verta muualle elimistöön)	Cotellicilla tai sen kanssa samaan lääkeriikymään kuuluvilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu sydämen vasemman kammion toimintahäiriöitä.	Tätä riskiä ei voida estää, mutta sitä voidaan vähentää mittaamalla potilaan sydämen toiminta ennen hoidon aloittamista, seuraamalla sydämen toimintaa hoidon aikana sekä noudattamalla valmisteyhteenvedossa annettuja ohjeita potilaille, joilla on sydämen vasemman kammion toimintahäiriö.
Valoyliherkkyys (ihon palaminen)	Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmällä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu valoyliherkkyttä.	Jos potilasta hoidetaan Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmällä, valoyliherkkyys voidaan estää välttämällä altistumista auringolle. Potilas voi myös suojautua palamiselta ulkona auringossa käyttämällä suojaavaa vaatetusta, laajakirjoista UVA-/UVB-säteilyltä suojaavaa aurinkovoidetta ja huulivoidetta (suojakerroin 30). Cotellicin ja vemurafenibin valmisteyhteenvedoissa annetaan suositukset annostuksen muutoksista, jotta tällaisia vaikutuksia voitaisiin vähentää.
Ripuli	Cotellicilla tai sen kanssa samaan lääkeriikymään kuuluvilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu ripulia.	Jos potilasta hoidetaan Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmällä, potilasta pitää seurata, ja ripuli todeta ja hoitaa heti varhaisvaiheessa (muuttamalla annostusta ja/tai ripulilääkityksellä), jotta tähän liittyvät haitalliset seuraukset voitaisiin välttää. Potilaan pitää ilmoittaa ripulin ilmaantumisesta lääkeriikille, jotta siihen voidaan antaa tarkoituksenmukainen hoito.
Pneumoniitti (keuhkotulehdus, josta saattaa aiheutua hengitysvaikeuksia ja joka voi olla hengenvaarallinen)	Cotellicilla tai sen kanssa samaan lääkeriikymään kuuluvilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu keuhkotulehdusta.	Tätä riskiä ei voida estää, mutta sitä voidaan vähentää, jos potilas ilmoittaa hengitysvaikeuksista heti hoitavalle lääkeriikille.
Rabdomyolyyysi (lihaskaurio)	Cotellicilla tai sen kanssa samaan lääkeriikymään kuuluvilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kohonneita	Tätä riskiä ei voida estää, mutta sitä voidaan vähentää mittaamalla potilaan seerumin kreatiiniikinaasi- ja

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	veren kreatiinikinaasipitoisuuksia (kreatiinikinaasi on lihasentsyymi, jonka perusteella lihasvaurio voidaan todeta).	kreatiinipitoisuus ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen hoidon aikana kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos seerumin kreatiinikinaasipitoisuus on koholla, tutki rbdomyolyyysin tai muiden syiden oireet ja löydökset. Oireiden tai kreatiinikinaasipitoisuuden kohoamisen vaikeusasteesta riippuen saattaa olla tarpeen keskeyttää hoito, pienentää annosta tai lopettaa hoito, kuten lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa kuvataan.
Verenvuodot	Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmällä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu verenvuotoja.	Tätä riskiä ei voida estää, joten potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on muita verenvuodon riskitekijöitä, kuten etäpesäkkeitä aivoissa ja/tai jos potilas käyttää samanaikaisesti verenvuotoriskiä lisääviä lääkkeitä (mukaan lukien verihutaleiden toimintaa estäviä tai veren hyytymistä estäviä lääkkeitä).

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Vakava maksatoksisuus, esim. kohonnut maksan transaminaasipitoisuus (maksientsyymien poikkeavuus verenkuvassa)	Joillakin Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmällä tai samaan lääker ryhmään kuuluvilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kohonneita maksientsyymipitoisuuksia, mikä saattaa viitata maksavaurioon.
Naisen hedelmällisyyden heikkeneminen (naisten mahdollinen hedelmättömyys)	Potilaita neuvotaan välttämään raskaaksi tulemistä Cotellic-hoidon aikana. Cotellic-hoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Varsinaisia hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta eläimillä on havaittu haitallisia vaikutuksia naaraiden lisääntymiselimiin.
Teratogeenisuus ja kehystoksisuus (sikiön kehityshäiriöt)	Tiineille rotille annettu Cotellic aiheutti alkiokuolleisuutta ja sikiöille suurten verisuonten ja kallon epämuodostumia, kun altistus oli samankaltainen kuin altistus ihmiselle suositteluilla annoksilla. Cotellic-hoidon vaikutuksista raskaana oleviin potilaisiin ei ole tietoja. Potilaita kehoitetaan välttämään raskaaksi tulemistä Cotellic-hoidon aikana.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Pitkäaikaista turvallisuutta koskevien tietojen vähyys	Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmän pitkäaikaiskäytön vaikutusten selvittämiseksi kerätään parhaillaan lisätietoja.
Hoidon turvallisuus sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille (merkittävät)	Potilaita, joiden tiedetään sairastavan sydämen vajaatoimintaa ennen Cotellic-hoidon aloittamista, ei ole tietoja saatavissa.

Riski	Mitä tiedetään
sydänsairaudet)	
Hoidon turvallisuus potilaille, joilla on ennestään silmän verkkokalvosairaus tai verkkokalvon laskimotukoksen riskitekijöitä (merkittävät silmänsairaudet)	Potilaista, joilla on ennestään silmän verkkokalvosairaus, ei ole tietoja saatavissa.
Hoidon turvallisuus ja teho potilaille, joilla on etäpesäkkeitä keskushermostossa (melanooma aivoissa)	Potilaista, joilla on aktiivisia melanooman etäpesäkkeitä aivoissa, ei ole tietoja saatavissa.
Lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoitoa koskevien tietojen vähyys	Cotellicin turvallisuutta ja tehoa lapsille ei tällä hetkellä tiedetä.
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	Tiineille rotille annettu Cotellic aiheutti alkiokuolleisuutta ja sikiöille suurten verisuonten ja kallon epämuodostumia, kun altistus oli samankaltainen kuin altistus ihmiselle suositelluilla annoksilla. Cotellicin vaikutuksista raskaana oleville tai imettäville potilaille ei ole tietoja. Potilaita kehoitetaan välttämään raskaaksi tulemistä Cotellic-hoidon aikana.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Cotellicin valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Cotellicin EPAR-sivulla.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
<p>Lastenlääkkeiden tutkimusohjelma (PIP) EMA-001425-PIP01-13-M01</p> <p>Kaksi pediatria tutkimusta 6 kuukauden – < 18 vuoden ikäisillä potilailla (3)</p>	<p><u>Ensimmäinen tutkimus (GO29665):</u> turvallisuutta, siedettävyyttä, farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa (miten Cotellic toimii) ja tehoa koskeva ja annoshakututkimus.</p> <p><u>Toinen tutkimus:</u> turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi 6 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisillä potilailla tehty tutkimus</p>	<p>Käyttö 6 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisille potilailla</p>	<p>PIP hyväksytty joulukuussa 2013 ja muutettu 16. toukokuuta 2014. Pediatriassa potilailla tehtävä tutkimus (tutkimus GO29665) on käynnissä.</p>	<p>Ensimmäisen tutkimuksen aloitus Pohjois-Amerikassa Q2/2016 mennessä</p> <p>Toisen tutkimuksen aloitus kesäkuuhun 2021 mennessä</p> <p>Lopulliset kliiniset tutkimusraportit saatavissa 6 kuukautta kunkin tutkimuksen päättymisen jälkeen</p>
<p>Tutkimus ML39302: Ei-interventiotutkimus kobimetinibin ja vemurafenibin tehon, turvallisuuden ja käytön tutkimiseksi todellisissa hoitotilanteissa potilailla, joilla on BRAF V600 -mutatoitunut melanooma, johon liittyy tai ei liity etäpesäkkeitä aivoissa. (3)</p>	<p>Tutkimus Cotellicin ja vemurafenibin yhdistelmän turvallisuuden ja tehon selvittämiseksi aktiivista melanoomaa sairastavilla potilailla, joilla on etäpesäkkeitä aivoissa</p>	<p>Teho ja turvallisuus potilailla, joilla on etäpesäkkeitä keskushermostossa</p>	<p>Suunnitteilla</p>	<p>Tutkimuksen päättymisen: Q4/2020</p> <p>Lopullinen kliininen tutkimusraportti vuoden kuluessa tutkimuksen päättymisen jälkeen</p>

Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä (myyntiluvan myöntämispäivämääränä pp/kk/vvvv)*	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	Ei oleellinen.	Ei oleellinen.	EU:n ensimmäinen RMP-versio
1.1	Ei oleellinen.	– Vasemman kammion	Tärkeät päivitykset

Version numero	Päivämäärä (myyntiluvan myöntämispäivämääränä pp/kk/vvvv)*	Turvallisuustiedot	Kommentti
		<p>toimintahäiriöt lisätty mahdolliseksi tärkeäksi riskiksi vaiheen III tietojen analyysin perusteella (tutkimuksen GO28141 kliininen tutkimusraportti 1060643)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tärkeäksi riskiksi tunnistettu sentraalinen nesteinen retinopatia päivitetty nesteiseksi retinopatiaksi ja lisäksi päivitetty esiintymistiheys, vakavuusluokka ja vaikeusaste vaiheen III tutkimuksen GO28141 tietojen perusteella - Tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi tunnistettu teratogeenisuus päivitetty teratogeenisuudeksi ja kehitystoksisuudeksi - Mahdolliseksi tärkeäksi riskiksi esitetty QT-ajan pidentymisen lisääntynyt todennäköisyys kobimetibinin ja vemurafenibin yhdistelmäkäytössä poistettu vaiheen III tietojen analyysin perusteella (tutkimuksen GO28141 kliininen tutkimusraportti 1060643) 	<p>perustuivat vaiheen III tietojen saatavuuteen ja analyysiin (tutkimuksen GO28141 kliininen tutkimusraportti 1060643)</p>

1.2	Ei oleellinen.	<ul style="list-style-type: none"> - Tärkeä mahdollinen riski vasemman kammion toimintahäiriö päivitetty tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi vasemman kammion toimintahäiriö (mukaan lukien pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio ja sydänlihassairaus) - Tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi lisätty valoyliherkkyys - Tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi lisätty ripuli - Tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi lisätty rabdomyolyysi - Tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi lisätty pneumoniitti - Tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi lisätty maksatoksisuus (esim. kohonneet maksan transaminaasipitoisuudet) - Tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi lisätty naisen hedelmällisyyden heikkeneminen - Hoidon turvallisuus vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla päivitetty hoidon turvallisuudeksi keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla - Puuttuvaksi tiedoksi lisätty hoidon turvallisuus sydämen vajaatoimintaa (mukaan lukien kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris ja vasemman kammion ejektiofraktio < 50 %) sairastavilla potilailla - Puuttuvaksi tiedoksi lisätty hoidon turvallisuus silmän verkkokalvosairautta ennestään sairastavilla potilailla tai potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukoksen riskitekijöitä 	Tärkeät päivitykset tehtiin vastauksena lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) arvioon päivänä 120 ja päivänä 180
1.3	Ei oleellinen.	<ul style="list-style-type: none"> - Tärkeä tunnistettu riski nesteinen retinopatia päivitetty nesteiseen retinopatiaan liittyviksi silmätapahtumiksi (verkkokalvoirtauma) - Pneumoniitti päivitetty tärkeästä mahdollisesta riskistä tärkeäksi 	

		<p>tunnistetuksi riskiksi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tärkeä mahdollinen riski maksatoksisuus (esim. kohonneet maksan transaminaasipitoisuudet) päivitetty vakavaksi maksatoksisuudeksi - Puuttuvaksi tiedoksi lisätty hoidon turvallisuus ja teho potilaille, joilla on etäpesäkkeitä keskushermostossa - Puuttuvaksi tiedoksi lisätty CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymivälitteiset lääkkeiden yhteisvaikutukset. 	
1.4	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Puuttuvista tiedoista poistettu hoidon turvallisuus keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla - Puuttuvista tiedoista poistettu CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymivälitteiset lääkkeiden yhteisvaikutukset 	Merkittävät päivitykset perustuivat tutkimuksen GP29342 (kliininen tutkimusraportti, MEA 002: toimitettu 11.12.2015) ja tutkimuksen 15-1983 (raportti MEA 001: toimitettu 11.12.2015) analyysiin
1.5	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei lisätty 	Päivitetty vastauksena arviointiraportin versioon 1.4
2.0	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei lisätty 	Versiossa esitetään tutkimuksen GO28141 lopulliset elossaoloa koskevat tiedot, päivitetty tulokset tutkimuksesta NO25395 ja uudet valmisteen markkinoille tulon jälkeiset altistusta koskevat tiedot
2.1	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei lisätty 	Versio laadittu versioiden 1.5 ja 2.0 yhdistämiseksi
3.0	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi lisätty verenvuodot. Rabdomyolyysi muutettu tärkeästä mahdollisesta riskistä tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi. Tutkimus ML29155 poistettu. 	
3.1	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Muokattu valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen sanamuotojen mukaiseksi. Lisätty tutkimusta ML39302 koskevat tiedot. Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei lisätty. 	Päivitetty vastauksena Cotellicin toisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen alustavaan arvioon
3.2	Ei oleellinen	<ul style="list-style-type: none"> - Muokattu valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen sanamuotojen mukaiseksi. 	Päivitetty vastauksena Cotellicin toisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen

			lopulliseen arvioon
--	--	--	---------------------

QT = Q-aallon ja T-aallon välinen aika; RMP = riskienhallintasuunnitelma (risk management plan).

*Viittaa Lääkevalmistekomitean (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) positiivisen lausunnon päivämäärään. Huom. Lääkevalmistekomitea ei ole hyväksynyt kaikkia EU:n riskienhallintasuunnitelman versioita.