

Cotellic 20 mg filmdragerade tabletter

Oktober 2017, Version 3.2

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Cotellic är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen cobimetinib. Det används för att behandla melanom (en typ av hudcancer) som har metastaserat (spridit sig till andra delar av kroppen), eller som inte kan avlägsnas genom operation. Cotellic ges till patienter vars melanom har mutationen BRAF V600. Cotellic måste användas tillsammans med läkemedlet vemurafenib.

Antalet personer som diagnostiseras med melanom ökar i hela världen. År 2012 konstaterades ungefär 82 750 nya fall av melanom i 28 Europeiska länder. I ungefär 6 av 100 nyligen diagnostiserade fall kan melanomet inte opereras eller har spridit sig (metastaserat). Detta antyder att nyligen diagnostiserade fall av melanom som inte går att operera eller melanom som har spridit sig i dessa 28 Europeiska länder är nära 5 000 årligen.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Cotellic har studerats i en huvudsaklig studie med 495 patienter med melanom som spridit sig eller som inte kunde avlägsnas genom operation, och vars melanom hade mutationen BRAF V600. Patienterna hade inte behandlats tidigare och gavs antingen Cotellic med vemurafenib eller placebo (overksam behandling) med vemurafenib. Det huvudsakliga effektmåttet var hur länge patienterna levde utan att sjukdomen förvärrades (progressionsfri överlevnad). I denna studie var det effektivare att tillsätta Cotellic till vemurafenib än att tillsätta placebo till vemurafenib. Det tog i medeltal 12,3 månader innan sjukdomen förvärrades hos patienter som fick Cotellic jämfört med 7,2 månader hos patienter som fick placebo.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Det finns begränsad information gällande effekten av Cotellic i kombination med vemurafenib hos följande grupper av patienter:

- barn (patienter under 18 år)
- icke-vita patienter
- patienter som behöver långtidsbehandling med Cotellic
- patienter med svåra njurproblem
- patienter med leverproblem.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Ögonproblem (t.ex. näthinneavlossning) som är förknippade med serös	Ögonproblem som är förknippade med serös retinopati har observerats hos	Risken kan inte förebyggas, men den kan minskas om patienten omedelbart kontaktar läkare vid

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
retinopati (vätskeansamling i näthinnans vävnadslager i bakre delen av ögat, som behövs för synen).	patienter som behandlats med Cotellic eller andra läkemedel ur samma klass.	eventuella synstörningar. Tillståndet kan hanteras genom behandlingsuppehåll, dosminskning eller avslutande av behandling enligt beskrivning i produktresumén.
Vänsterkammardysfunktion (inklusive minskad ejektionsfraktion i vänster kammare samt hjärtmuskelsjukdom) (en typ av hjärtsjukdom som beror på att hjärtats förmåga att pumpa blod till kroppen är försämrad)	Vänsterkammardysfunktion har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic eller andra läkemedel ur samma klass.	Risken kan inte förebyggas, men den kan minskas genom att mäta patientens hjärtfunktion före behandlingsstart, övervaka hjärtfunktionen under behandlingen samt genom att följa instruktionerna i läkemedlet produktresumé för patienter med vänsterkammardysfunktion.
Ljuskänslighet (solbränna)	Ljuskänslighet har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic i kombination med vemurafenib.	Hos patienter som behandlas med Cotellic i kombination med vemurafenib kan ljuskänslighet förebyggas genom att undvika exponering för solljus. Vid utomhusvistelse kan patienten skydda sig mot solbränna genom att använda skyddande klädsel, solkräm med brett spektrum (UVA/UVB) och läppbalsam med solskydd (solskyddsfaktor 30). I produktresuméerna för Cotellic och vemurafenib finns dosjusteringsrekommendationer för att minska denna effekt.
Diarré	Diarré har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic eller andra läkemedel ur samma klass.	Patienter som behandlas med Cotellic i kombination med vemurafenib bör övervakas och diarré upptäckas och hanteras i ett tidigt skede (genom dosjustering och/eller läkemedel mot diarré) för att undvika skadliga följder. Patienterna ska berätta för läkaren om de har diarré så att de kan få lämplig behandling.
Pneumonit (inflammation i lungorna som kan orsaka andningssvårigheter och kan vara livshotande)	Inflammation i lungorna har observerats hos vissa patienter som behandlats med Cotellic eller andra läkemedel ur samma klass.	Risken kan inte förebyggas, men den kan minskas om patienten omedelbart kontaktar läkare vid eventuella andningssvårigheter.
Rabdomyolys (muskelskada)	Ökade koncentrationer av kreatinfosfokinas (ett muskelenzym som kan tyda på muskelskada) i blodet har observerats hos vissa patienter	Risken kan inte förebyggas, men den kan minskas genom att mäta serum kreatinfosfokinas och kreatininnivåer hos patienten före behandlingsstart

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	som behandlats med Cotellic eller andra läkemedel ur samma klass.	och sedan månatligen under behandlingen eller enligt kliniskt behov. Om serum kreatinfosfokinas är förhöjt, kontrollera om det finns tecken och symtom på rabdomyolys eller andra orsaker. Beroende på symtomens svårighetsgrad eller förhöjningen av kreatinfosfokinas kan behandlingsuppehåll, dosminskning eller avslutande av behandling krävas, enligt beskrivning i läkemedlets produktinformation.
Blödning (hemorragi)	Blödning har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic i kombination med vemurafenib.	Risken kan inte förebyggas, men försiktighet bör iaktas hos patienter med ytterligare riskfaktorer för blödning, såsom metastaser i hjärnan och/eller hos patienter som samtidigt använder läkemedel som ökar risken för blödning (inklusive trombocyttaggregationshämmare eller blodförtunningsmedel [antikoagulanter]).

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Allvarlig levertoxicitet, t.ex. förhöjda levertransaminasvärden (onormala nivåer av leverenzymen i blodprov)	Ökning av leverenzymen, vilket kan tyda på leverskada, har observerats hos vissa patienter som behandlats med Cotellic i kombination med vemurafenib eller andra läkemedel ur samma klass.
Försämrad fertilitet hos kvinnor (eventuell infertilitet hos kvinnor)	Patienter avråds från att bli gravida under behandlingen med Cotellic. Det finns ingen information beträffande fertilitet hos människa och behandling med Cotellic. Inga specifika fertilitetsstudier har utförts, men i djurstudier sågs skadliga effekter på fortplantningsorganen hos honor.
Teratogenicitet och utvecklingstoxicitet (fostermissbildningar)	Vid administrering till dräktiga råttor orsakade Cotellic fosterdöd och fostermissbildningar i de stora kärlen och kraniet vid exponering liknande den mänskliga exponeringen vid rekommenderad dos. Det finns ingen information om effekterna av användning av Cotellic hos gravida patienter. Patienter avråds från att bli gravida under behandlingen med Cotellic.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Begränsad information gällande långsiktig säkerhet	Ytterligare data håller på att samlas in för att fastställa effekten av Cotellic i kombination med vemurafenib vid långtidsanvändning.

Risk	Vad är känt
Säkerhet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion (betydande hjärtproblem)	Inga data finns tillgängliga från patienter med känd nedsatt hjärtfunktion före behandlingen med Cotellic påbörjas.
Säkerhet hos patienter med befintlig näthinnesjukdom eller riskfaktorer för näthinnevensockklusion (betydande ögonproblem)	Inga data finns tillgängliga från patienter med befintlig näthinnesjukdom.
Säkerhet och effekt hos patienter hos vilka sjukdomen spridit sig till centrala nervsystemet (melanom i hjärnan)	Inga data finns tillgängliga från patienter med aktivt melanom som har spridit sig till hjärnan.
Begränsad information gällande behandling av pediatrika patienter (patienter under 18 år)	Säkerheten och effekten för Cotellic hos barn är inte känd.
Användning under graviditet och amning	Vid administrering till dräktiga råttor orsakade Cotellic fosterdöd och fostermissbildningar i de stora kärlen och kraniet vid exponering liknande den mänskliga exponeringen vid rekommenderad dos. Det finns ingen information gällande effekterna av användning av Cotellic hos gravida eller ammande patienter. Patienter avråds från att bli gravida under behandlingen med Cotellic.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln kan hittas på EPAR-sidan för cobimetinib.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell över pågående och planerade ytterligare farmakovigilansstudier/aktiviteter i farmakovigilansplanen

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
Pediatrik undersökningsplan (PIP) EMEA-001425-PIP01-13-M01. Två pediatrika studier på patienter i åldern	<u>Första studien (GO29665):</u> Doseringsstudie för att ta reda på säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik (hur Cotellic	Användning till patienter i åldern 6 månader till under 18 år	PIP godkänd i december 2013 och ändrad 16.5.2014. En studie på pediatrika patienter (Studie GO29665) pågår.	Startdatum för första studien i Nordamerika före Q2 2016 Startdatum för andra studien före juni 2021

6 månader till < 18 år (3)	verkar) och effekt. <u>Andra studien:</u> Studie för att bekräfta säkerhet och effekt hos patienter i åldern 6 månader till under 18 år			Slutgiltiga kliniska studierapporter tillgängliga 6 månader efter varje avslutad studie
Studie ML39302: Icke interventionsstudie för att undersöka effekt, säkerhet och användning av cobimetinib och vemurafenib hos patienter med och utan metastaser av BRAF V600 mutant melanom i hjärnan under verkliga förhållanden. (3)	Studie för att fastställa säkerhet och effekt för Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med metastaser av aktivt melanom i hjärnan	Säkerhet och effekt för patienter hos vilka sjukdomen spridit sig till det centrala nervsystemet	Planerad	Studien avslutas: Q4 2020 Slutgiltig klinisk studierapport 1 år efter avslutad studie

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum (Vid tidpunkten för godkännandet för försäljning dd/mm/åååå)*	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	Ej relevant	Ej relevant	Den första versionen av riskhanteringsplanen inom EU
1.1	Ej relevant	<ul style="list-style-type: none"> – Tillägg av vänsterkammar-dysfunktion som en viktig eventuell risk baserat på analys av fas III-data (klinisk studierapport 1060643 för studien GO28141) – Uppdatering av den viktiga kända risken central serös retinopati till serös retinopati och uppdatering av frekvens, allvarlighetsgrad och svårighetsgrad enligt fas 	De omfattande uppdateringarna baserade sig på tillgång till och analys av fas III-data (klinisk studierapport 1060643 för studien GO28141)

Versionsnummer	Datum (Vid tidpunkten för godkännandet för försäljning dd/mm/åååå)*	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p>III-data från studien GO28141</p> <ul style="list-style-type: none"> – Uppdatering av den viktiga eventuella risken teratogenicitet till teratogenicitet och utvecklingstoxicitet – Borttagning av ökad risk för QT-förlängning då cobimetinib används i kombination med vemurafenib från viktiga eventuella risker baserat på analys av fas III-data (klinisk studierapport 1060643 för studien GO28141) 	
1.2	Ej relevant	<ul style="list-style-type: none"> – Uppdatering av vänsterkammardysfunktion från viktig eventuell risk till viktig känd risk: vänsterkammardysfunktion (inklusive minskning av ejektionsfraktion i vänster kammare samt hjärtmuskelsjukdom) – Tillägg av ljuskänslighet som viktig känd risk – Tillägg av diarré som viktig känd risk – Tillägg av rabdomyolys som viktig känd risk – Tillägg av pneumonit som viktig känd risk – Tillägg av levertoxicitet (t.ex. förhöjda levertransaminsvärden) som viktig eventuell risk – Tillägg av försämrad fertilitet hos kvinnor som viktig eventuell risk – Uppdatering av säkerhet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion till säkerhet hos patienter med 	De omfattande uppdateringarna genomfördes som svar på den bedömning som gjordes av PRAC (den europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) dag 120 och dag 180

Versionsnummer	Datum (Vid tidpunkten för godkännandet för försäljning dd/mm/åååå)*	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p>måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tillägg av säkerhet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion (inklusive kongestiv hjärtsvikt, instabil angina pectoris eller ejektionsfraktion i vänster kammare < 50 %) till information som saknas – Tillägg av säkerhet hos patienter med befintlig näthinnesjukdom eller riskfaktorer för näthinnevensocklusion till information som saknas 	
1.3	Ej relevant	<ul style="list-style-type: none"> – Uppdatering av den viktiga kända risken serös retinopati till "ögonproblem som är förknippade med serös retinopati (näthinneavlossning) – Uppdatering av pneumonit från viktig eventuell risk till viktig känd risk – Uppdatering av den viktiga eventuella risken levertoxicitet (t.ex. förhöjda levertransaminasvärden) till allvarlig levertoxicitet – Tillägg av säkerhet och effekt hos patienter hos vilka sjukdomen spridit sig till centrala nervsystemet till information som saknas – Tillägg av läkemedelsinteraktioner som förmedlas via CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6 till information som saknas 	
1.4	Ej relevant	<ul style="list-style-type: none"> – Avlägsnande av säkerhet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion från information som saknas – Avlägsnande av läkemedelsinteraktioner 	De omfattande uppdateringarna baserade sig på analys av studie GP29342 (klinisk studierapport, MEA 002: inlämnad 11.12.2015) och studie

Versionsnummer	Datum (Vid tidpunkten för godkännandet för försäljning dd/mm/åååå)*	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		som förmedlas via CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6 från information som saknas	151983 (rapport, MEA 001: inlämnad 11.12.2015).
1.5	Ej relevant	Inga nya säkerhetsfrågor tillsatta	Uppdaterad som svar på bedömningsrapporten i version 1.4
2.0	Ej relevant	Inga nya säkerhetsfrågor tillsatta	I versionen presenteras slutgiltig data avseende total överlevnad i studie GO28141, uppdaterade resultat från studie NO25395 och nya data för exponering efter marknadsintroduktion
2.1	Ej relevant	Inga nya säkerhetsfrågor tillsatta	Versionen utarbetades för att sammanföra versionerna 1.5 och 2.0
3.0	Ej relevant	Tillägg av blödning till viktiga kända risker. Uppdatering av rabdomyolys från viktig eventuell risk till viktig känd risk. Avlägsnande av studie ML29155.	
3.1	Ej relevant	Omarbetad för att stämma överens med formuleringarna i produktresumén och bipacksedeln. Uppdaterad för att innefatta detaljer om studie ML39302. Inga nya säkerhetsfrågor tillsatta.	Uppdaterad som svar på den preliminära bedömningen av den andra periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för Cotellic
3.2	Ej relevant	Omarbetad för att stämma överens med formuleringarna i produktresumén och bipacksedeln.	Uppdaterad som svar på den slutgiltiga bedömningen av den andra periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för Cotellic

QT=tiden mellan Q och T vågen

*Hänvisar till datumet för positivt utlåtande i den vetenskapliga kommittén (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Notera att alla versioner av riskhanteringsplanen inom EU inte är godkända av den vetenskapliga kommittén.