

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cotellic 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg kobimetinibnek megfelelő kobimetinib-hemifumarátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

36 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, kb. 6,6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „COB” mélynyomású jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cotellic – vemurafenibbel kombinációban alkalmazva – a BRAF V600-mutáció-pozitív, irreszekábilis vagy metasztatikus melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A vemurafenibbel kombinált Cotellic-kezelést kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti.

A kezelés elkezdése előtt a betegeknél egy validált teszttel igazolni kell a BRAF V600-mutáció-pozitív melanoma tumorstátuszt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

A Cotellic javasolt adagja 60 mg (három 20 mg-os tablettát), naponta egyszer.

A Cotellic-et egy 28 napos ciklusban kell szedni. Egy adag három 20 mg-os tablettából áll (60 mg), amelyet naponta egyszer kell bevenni 21 egymást követő napon (1-21. nap – kezelési periódus). Ezt egy 7 napos szünet követi (22-28. nap – kezelési szünet). A következő Cotellic-kezelési ciklusnak akkor kell elkezdődnie, amikor a 7 napos kezelési szünet letelt.

A vemurafenib adagolását illetően kérjük, olvassa el a vemurafenib alkalmazási előírását.

A kezelés időtartama

A Cotellic-kezelést addig kell folytatni, amíg az a beteg számára előnyt jelent, vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig (lásd 1. táblázat lent).

Kihagyott adagok

Ha egy adag kimarad, akkor az a napi egyszeri adagolási séma fenntartása érdekében legkésőbb 12 órával a következő adag esedékes időpontja előtt pótolható.

Hányás

Amennyiben a Cotellic bevétele után hányás lép fel, a beteg ne vegyen be ugyanazon a napon további adagot, hanem a kezelést a következő naptól az előírásoknak megfelelően folytassa.

Általános dózismódosítások

Az egyik vagy mindkét kezelés adagjának csökkentéséről a gyógyszert felíró orvosnak, az adott betegnél, a biztonságosság és a tolerabilitása alapján kell döntést hoznia. A Cotellic adagjának módosítása független a vemurafenib dózísának módosításától.

Ha toxicitás miatt kimaradnak adagok, azokat nem szabad pótolni. Az egyszer már lecsökkentett adagot a későbbiekben nem szabad ismét megemelni.

Az alábbi, 1. táblázatban található az általános útmutató a Cotellic dózismódosításához.

1. táblázat: A Cotellic javasolt dózismódosításai

Nemkívánatos esemény fokozata (CTC-AE)*	A Cotellic javasolt dózisa
1-es vagy 2-es fokozatú (tolerálható)	Nem kell csökkenteni az adagot. A napi egyszeri 60 mg-os (3 tablettát) Cotellic adag fenntartása.
2-es fokozatú (nem tolerálható) vagy 3/4-es fokozatú	
1. megjelenés	A kezelés felfüggesztése ≤ 1 fokozat eléréséig, majd a kezelés újraindítása napi egyszeri 40 mg-os (2 tablettát) dózissal
2. megjelenés	A kezelés felfüggesztése ≤ 1 fokozat eléréséig, majd a kezelés újraindítása napi egyszeri 20 mg-os (1 tablettát) dózissal
3. megjelenés	A kezelés végleges abbahagyását kell mérlegelni

*A klinikai nemkívánatos események erősségének fokozata, a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 [CTC-AE]) szerint.

Dózismódosítási ajánlás vérzés esetén

4-es fokozatú események vagy agyvérzés esetén: a Cotellic-kezelést meg kell szakítani. Végleg abba kell hagyni a Cotellic-kezelést, ha a vérzéses események a Cotellic-nek tulajdoníthatók.

3-as fokozatú események esetén: Az eseményhez való bármilyen potenciális hozzájárulás elkerülése érdekében a Cotellic-kezelést már az esemény kiértékelése alatt meg kell szakítani. Vérzéses esemény esetén nincs a Cotellic dózismódosításának hatékonyságára vonatkozó adat. A Cotellic-kezelés újraindításának mérlegelésekor alapos klinikai megfontolás szükséges. Amennyiben klinikailag indokolt, a vemurafenib-adagolást folytatni lehet a Cotellic-kezelés megszakítása esetén is.

Útmutató az adag módosításához balkamra-diszfunkció esetén

Mérlegelni kell a Cotellic-kezelés végleges elhagyását, amennyiben a cardialis tüneteket a Cotellic-kezelés következményének tartják és azok nem javulnak a kezelés átmeneti felfüggesztése után.

2. táblázat. A Cotellic javasolt dózismódosításai a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) kiindulási értékhez viszonyított csökkenése esetén

Beteg	LVEF-érték	A Cotellic javasolt dózismódosítása	LVEF-érték a kezelési szünet után	Javasolt napi Cotellic adag
Tünetmentes	≥50% (vagy 40-49% és < 10% abszolút csökkenés a kiindulási értékhez képest)	A kezelés folytatása változatlan dózissal	N/É	N/É
	< 40% (vagy 40-49% és ≥10% abszolút csökkenés a kiindulási értékhez képest)	A kezelés megszakítása 2 hétre	< 10% abszolút csökkenés a kiindulási értékhez képest	1. megjelenés: 40 mg
				2. megjelenés: 20 mg
				3. megjelenés: végleges abbahagyás
			< 40% (vagy ≥ 10% abszolút csökkenés a kiindulási értékhez képest)	Végleges abbahagyás
Tünetekkel járó	N/É	A kezelés megszakítása 4 hétre	Tünetmentes és < 10% abszolút csökkenés a kiindulási értékhez képest	1. megjelenés: 40 mg
				2. megjelenés: 20 mg
				3. megjelenés: végleges abbahagyás
			Tünetmentes és < 40% (vagy ≥10% abszolút csökkenés a kiindulási értékhez képest)	Végleges abbahagyás
			Tünetek vannak, függetlenül az LVEF-értéktől	Végleges abbahagyás

N/É = Nem értelmezhető

A Cotellic adagjának módosításakor a vemurafenib-kezelés folytatható, ha az klinikailag indokolt.

Dózismódosítási javallat rhabdomyolysis és kreatin-foszforináz-szint- (CPK-szint-) emelkedés esetén

Rhabdomyolysis vagy tünetekkel járó CPK-szint-emelkedés

A Cotellic-kezelést meg kell szakítani. Ha a rhabdomyolysis vagy a tünetekkel járó CPK-szint-emelkedés 4 héten belül nem javul, a Cotellic-kezelést végleg abba kell hagyni. Amennyiben a súlyosság 4 héten belül legalább egy fokozatot javul, a Cotellic-kezelést 20 mg-mal csökkentett dózissal újra el lehet kezdeni, ha az klinikailag indokolt. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A vemurafenib-adagolás folytatható a Cotellic-kezelés módosítása esetén is.

Tünetmentes CPK-szint-emelkedés

4. fokozatú esemény: A Cotellic-kezelést meg kell szakítani. Ha a CPK-szint-emelkedés az adagolás megszakítását követő 4 héten belül nem javul ≤ 3. fokozatúra, a Cotellic-kezelést végleg abba kell hagyni. Amennyiben a CPK-szint-emelkedés 4 héten belül ≤ 3. fokozatúra javul, a Cotellic-kezelést

20 mg-mal csökkentett dózissal újra lehet indítani, ha az klinikailag indokolt, miközben a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A vemurafenib-adagolás folytatható a Cotellic-kezelés módosítása esetén is.

≤ 3. fokozatú esemény: a rhabdomyolysis kizárását követően nem szükséges a Cotellic adagját módosítani.

Útmutató a Cotellic dózismódosításához vemurafenibbel történő kombináció esetén

Májfunkció laboratóriumi eltérései

A májfunkció 1-es és 2-es fokozatú laboratóriumi eltérése esetén a Cotellic- és a vemurafenib-kezelést az előírt adagban kell folytatni.

3-as fokozat: A Cotellic-kezelést folytatni kell az előírt dózissal. A vemurafenib adagja csökkenthető, amennyiben ez klinikailag megfelelő. Kérjük, olvassa el a vemurafenib alkalmazási előírását.

4-es fokozat: A Cotellic- és a vemurafenib-kezelést meg kell szakítani. Amennyiben a májfunkciós értékek 4 héten belül ≤1-es fokozatú szintig javulnak, a Cotellic-kezelést 20 mg-mal alacsonyabb dózissal, a vemurafenib-kezelést pedig az alkalmazási előírása szerinti, klinikailag megfelelő adaggal kell újraindítani.

A Cotellic- és a vemurafenib-kezelést le kell állítani, ha a májfunkciós laboratóriumi eltérések nem javulnak 4 héten belül ≤1-es fokozatú szintig vagy 4-es fokozatú májfunkciós laboratóriumi eltérések ismét megjelennek a kezdeti javulás után.

Fotoszenzitivitás

A ≤2-es fokozatú (tolerálható) fotoszenzitivitás szupportív kezelést igényel.

2-es fokozatú (nem tolerálható) vagy ≥3-as fokozatú fotoszenzitivitás: a Cotellic- és a vemurafenib-kezelést meg kell szakítani az ≤1-es fokozat eléréséig. A kezelést változatlan Cotellic-adaggal újra lehet indítani. A vemurafenib adagját klinikailag megfelelő módon kell csökkenteni. További információért kérjük, olvassa el a vemurafenib alkalmazási előírását.

Bőrkiütés

Bőrkiütés mind a Cotellic-, mind a vemurafenib-kezelés során előfordulhat. A Cotellic és/vagy a vemurafenib adagolását a klinikai helyzettől függően lehet ideiglenesen megszakítani és/vagy csökkenteni.

Továbbá:

A ≤2-es fokozatú (tolerálható) bőrkiütés szupportív kezelést igényel. A Cotellic adagolása változtatás nélkül folytatható.

2-es fokozatú (nem tolerálható) vagy ≥3-as fokozatú acné-szerű bőrkiütés: A Cotellic dózismódosítására vonatkozó, 1. táblázatban található általános javaslatnak megfelelően kell eljárni. A Cotellic-kezelés módosítása mellett a vemurafenib adagolása folytatható (ha klinikailag indokolt).

2-es fokozatú (nem tolerálható) vagy ≥3-as fokozatú nem acné-szerű vagy maculopapularis bőrkiütés: A Cotellic adagolása változtatás nélkül folytatható, ha klinikailag indokolt. A vemurafenib adagolását átmenetileg meg lehet szakítani és/vagy csökkenteni; további információért lásd a vemurafenib alkalmazási előírását.

QT-megnyúlás

Amennyiben a kezelés alatt a QTc-idő meghaladja az 500 ms-ot, kérjük, olvassa el a vemurafenib alkalmazási előírásában a vemurafenib dózismódosítására vonatkozó információkat (4.2 pont). A Cotellic dózisát nem szükséges módosítani vemurafenibbel történő együttes alkalmazás esetén.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges dózismódosítás 65 éves vagy annál idősebb betegeknél.

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai analízis alapján (lásd 5.2 pont) nem javasolt dózismódosítás enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre a Cotellic-re vonatkozóan súlyos vesekárosodás esetén, ezért nem zárható ki, hogy az hatással lehet a Cotellic-kezelésre. A Cotellic-et elővigyázatossággal kell alkalmazni súlyos vesekárosodással rendelkező betegeknél.

Májkárosodás

Azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodás áll fenn, a dózis módosítása nem javasolt. Súlyos májkárosodással rendelkező betegeknél a szabad kobimetinib plazmaszintje magasabb lehet, mint a normál májműködésű betegeknél (lásd 5.2 pont). A májfunkció laboratóriumi eltérései előfordulhatnak Cotellic-kezeléssel összefüggésben, ezért bármilyen mértékű májkárosodással rendelkező betegnél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Nem fehér bőrű betegek

A Cotellic biztonságosságát és hatásosságát nem kaukázusi betegek esetében nem igazolták.

Gyermekek és serdülők

A Cotellic biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.8, 5.1 és 5.2 pont ismerteti, de az adagolásra nem tehető ajánlás.

Az alkalmazás módja

A Cotellic szájon át alkalmazandó. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Cotellic vemurafenibbel kombinációban történő szedése előtt a betegeknél egy validált teszttel igazolni kell a BRAF V600-mutáció-pozitív melanoma tumorstátuszt.

A Cotellic vemurafenibbel kombinált alkalmazása olyan betegeknek, akiknek a betegsége egy BRAF-gátló-kezelés mellett progrediált

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Cotellic-et vemurafenibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége egy korábbi BRAF-gátló-kezelés mellett progrediált. Az adatok azt mutatják, hogy a kombináció hatásossága alacsonyabb lesz ezeknél a betegeknek (lásd 5.1 pont). Ezért a korábban BRAF-gátlóval kezelt ezen populáció esetén a kombináció alkalmazása előtt mérlegelni kell más kezelési lehetőségeket. A BRAF-gátló-kezelés melletti progressziót követő kezelések sorrendjét nem állapították meg.

Cotellic vemurafenibbel kombinált alkalmazása agyi metasztázissal rendelkező betegeknek

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a Cotellic és vemurafenib kombinációjának biztonságossága az agyi metasztázist adó, BRAF V600-mutáció-pozitív melanómában szenvedő betegeknek összhangban van a Cotellic és a vemurafenib ismert biztonságossági profiljával. A Cotellic és vemurafenib kombinációjának hatásosságát ezeknél a betegeknek nem értékelték. A Cotellic intracranialis aktivitása nem ismert (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vérzés

Vérzéses események előfordulhatnak, beleértve a súlyos vérzéses eseményeket is (lásd 4.8 pont).

Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknek, akiknél további vérzési kockázat áll fenn, mint például agyi metasztázis, és/vagy olyan betegeknek, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, amelyek növelik a vérzési kockázatot (beleértve a trombocitaaggregáció-gátló vagy véralvadást gátló kezelést). A vérzés kezelésére vonatkozó intézkedéseket lásd a 4.2 pontban.

Serosus retinopathia

Serosus retinopathiát (folyadékgyülem kialakulása a retina rétegei között) figyeltek meg MEK-gátlókkal, köztük Cotellic-kel kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). A legtöbb eseményt chorioretinopathiaként vagy retinaleválásként jelentették.

A serosus retinopathia első kialakulásáig eltelt idő mediánértéke 1 hónap volt (tartomány: 0-9 hónap). A klinikai vizsgálatokban észlelt legtöbb esemény az adagolás megszakítása vagy az adag csökkentése után elmúlt vagy tünetmentes, 1-es fokozatú szintig javult.

Minden egyes viziten meg kell vizsgálni, hogy új keletű vagy romló látászavarra utaló tünetek jelentkeznek-e a betegnél. Ha új keletű vagy romló látászavar tüneteit azonosítják a betegnél, szemészeti vizsgálat javasolt. Serosus retinopathia diagnózisa esetén a Cotellic-kezelést meg kell szakítani mindaddig, amíg a tünetek ≤ 1 -es fokozatú szintig javulnak. A serosus retinopathia a kezelés megszakításával, az adag csökkentésével vagy a kezelés abbahagyásával kezelhető (lásd 1. táblázat a 4.2 pontban).

Balkamra-diszfunkció

A kiindulási értékhez képest LVEF-csökkenést jelentettek Cotellic-kezelésben részesülő betegeknek (lásd 4.8 pont). Az esemény első kialakulásáig eltelt idő mediánértéke 4 hónap volt (1-13 hónap).

Az LVEF-érték meghatározását el kell végezni a kezelés megkezdése előtt a kiindulási érték megállapítása céljából, a kezelés első hónapja után, majd a klinikai javallattól függően, de legalább 3 havonta a kezelés befejezéséig. A kiindulási értékhez viszonyított LVEF-csökkenés a kezelés megszakításával, az adag csökkentésével vagy a kezelés abbahagyásával kezelhető (lásd 4.2 pont).

Minden betegnél, aki a kezelést csökkentett Cotellic-dózissal újakezdi, LVEF-mérést kell végezni körülbelül 2 hét, 4 hét, 10 hét és 16 hét múlva, majd a klinikai javallattól függően.

Nem vizsgáltak olyan betegeket, akiknél a kiindulási LVEF-érték a helyi normálérték alsó határa (LLN) vagy 50% alatt van.

Májfunkció laboratóriumi eltérései

A májfunkció laboratóriumi eltérései elfordulhatnak vemurafenibbel kombinált Cotellic-kezelés, illetve önmagában alkalmazott vemurafenib-kezelés esetén is (lásd a vemurafenib alkalmazási előírását).

A májfunkció laboratóriumi eltéréseit, ezen belül kifejezetten alanin-aminotranszferáz (GPT/ALAT), aszpartát-aminotranszferáz (GOT/ASAT) és alkalikus-foszfataz (ALP) emelkedését észlelték az egyszerre Cotellic- és vemurafenib-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont).

A májfunkciós eltéréseket monitorozni kell májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokkal a kombinációs kezelés elkezdése előtt, valamint a kezelés alatt havonta vagy a klinikai javallattól függően akár gyakrabban is (lásd a 4.2 pontot).

3-as fokozatú májfunkciós laboratóriumi eltérés esetén meg kell szakítani a vemurafenib-kezelést vagy csökkenteni kell az adagot. 4-es fokozatú májfunkció-eltérés esetén mind a Cotellic-, mind a vemurafenib-kezelést meg kell szakítani, csökkenteni kell az adagot vagy mindkét kezelést abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Rhabdomyolysis és kreatin-foszfokináz-szint- (CPK-szint-) emelkedés

Rhabdomyolysist jelentettek Cotellic-kel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ha rhabdomyolysist diagnosztizálnak, a Cotellic-kezelést meg kell szakítani, a CPK-szintet és az egyéb tüneteket azok megszűnéséig monitorozni kell. A rhabdomyolysis súlyosságától függően dózismódosításra vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

3. és 4. fokozatú CPK-szint-emelkedéseket, beleértve a kiindulási érték fölé történő, tünetmentes emelkedéseket is, szintén megfigyeltek a klinikai vizsgálatokban a Cotellic-et vemurafenibbel kombinációban kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A 3. és 4. fokozatú CPK-emelkedések első előfordulásáig eltelt medián-időtartam 16 nap volt (tartomány: 11 nap-10 hónap); a probléma teljes megszűnéséig eltelt medián-időtartam 16 nap volt (tartomány: 2 nap-15 hónap).

A kezelés megkezdése előtt a szérum-CPK- és kreatininszintet meg kell mérni, hogy meghatározásra kerüljenek a kiindulási értékek, majd azokat monitorizni kell a kezelés alatt havonta, vagy ahogy az klinikailag indokolt. Emelkedett CPK-szint esetén ellenőrizni kell a rhabdomyolysis okozta panaszokat és tüneteket vagy az egyéb okokat. A tünetek súlyosságától és a CPK-szint emelkedésének mértékétől függően a kezelés megszakítása, a dózis módosítása vagy a kezelés abbahagyása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

Hasmenés

Cotellic-kel kezelt betegeknél ≥ 3 -as fokozatú és súlyos hasmenést jelentettek. A hasmenés esetén hasmenés elleni szereket és szupportív kezelést kell alkalmazni. A szupportív kezelés ellenére fellépő ≥ 3 -as fokozatú hasmenés esetén a Cotellic- és vemurafenib-kezelést meg kell szakítani, amíg a hasmenés ≤ 1 -es fokozatú szintre javul. Ha ≥ 3 -as fokozatú hasmenés újra előfordul, a Cotellic és a vemurafenib adagját csökkenteni kell (lásd. 4.2 pont).

Gyógyszerkölcsönhatások: CYP3A-gátlók

Kerülendő az erős CYP3A-gátlók Cotellic-kel történő együttadása. Fokozott elővigyázatosság szükséges a Cotellic és a közepesen erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazása esetén. Ha egy erős vagy közepesen erős CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, a betegek szoros

megfigyelése szükséges a biztonságosság tekintetében és amennyiben klinikailag indokolt, a dózist módosítani kell (lásd 1. táblázat a 4.2 pontban).

QT-megnyúlás

Amennyiben a kezelés alatt a QTc-idő meghaladja az 500 ms-ot, kérjük, olvassa el a vemurafenib alkalmazási előírásában a 4.2 és 4.4 pontot.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a kobimetinibre

CYP3A-gátlók

A kobimetinib lebontásáért a CYP3A felelős, és egészséges személyeknél a kobimetinib AUC-értéke kb. 7-szeresére nőtt egy erős CYP3A-gátló (itakonazol) jelenlétében. Az interakció nagysága betegeknél kisebb lehet.

Erős CYP3A-gátlók (lásd 4.4 pont)

Kerülendő az erős CYP3A-gátlók alkalmazása a kobimetinib-kezelés alatt. Az erős CYP3A-gátlók közé tartozik többek között a ritonavir, kobicisztát, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, pozakonazol, nefazodon és a grépfrútlé. Ha egy erős CYP3A-gátló együttes adása elkerülhetetlen, a betegek szoros megfigyelése szükséges a biztonságosság tekintetében. Az erős CYP3A-gátlók rövidtávú (7 nap vagy annál rövidebb ideig tartó) alkalmazása esetén mérlegelni kell a kobimetinib-kezelés megszakítását a gátlószer alkalmazásának idejére.

Közepesen erős CYP3A-gátlók (lásd 4.4 pont)

Fokozott elővigyázatosság szükséges a Cotellic és a közepesen erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazása esetén. A közepesen erős CYP3A-gátlók közé tartozik többek között az amiodaron, eritromicin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fozamprenavir, imatinib. A kobimetinib és a közepesen erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazása esetén a betegek szoros megfigyelése szükséges a biztonságosság tekintetében.

Gyenge CYP3A-gátlók

A kobimetinib és a gyenge CYP3A-gátlók adhatók együtt az adag módosítása nélkül.

CYP3A-induktorok

Nem vizsgálták klinikai vizsgálat keretein belül a kobimetinib és erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazását, azonban feltételezhető a kobimetinib expozíciójának csökkenése. Ezért a közepesen erős, illetve erős CYP3A-induktorok (pl. karbamazepin, rifampicin, fenitoin és a közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazása kerülendő. Más, gyenge CYP3A-induktor hatással bíró vagy ilyen hatás nélküli gyógyszerek alkalmazása mérlegelendő. Mivel a közepesen erős, illetve erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása esetén a kobimetinib koncentrációja valószínűleg jelentősen lecsökken, a kezelés hatékonysága is veszélybe kerül.

P-glikoprotein-gátlók

A kobimetinib a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. P-gp-gátlók, pl. ciklosporin és verapamil egyidejű alkalmazása esetén lehetséges, hogy megnő a kobimetinib plazmakoncentrációja.

A kobimetinib hatása más gyógyszerekre

CYP3A- és CYP2D6-szubsztrátok

Egy daganatos betegek körében végzett klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a midazolám (egy érzékeny CYP3A-szubsztrát) és a dextrometorfán (egy érzékeny CYP2D6-szubsztrát) plazmakoncentrációja nem változott a kobimetinib jelenlétében.

CYP1A2-szubsztrátok

In vitro, a kobimetinib a CYP1A2 egyik lehetséges induktora és ezért csökkentheti ezen enzim szubsztrátjainak, pl. a teofillinnek az expozícióját. Ezen megállapítás klinikai relevanciájának értékelésére nem végeztek klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat.

BCRP-szubsztrátok

In vitro a kobimetinib a BCRP (emlőrák rezisztencia fehérje) közepes fokú inhibitora. Nem végeztek klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat ennek megítélésére, és az intestinalis BCRP klinikailag releváns gátlása nem zárható ki.

Egyéb daganatellenes szerek

Vemurafenib

Nincs bizonyíték a kobimetinib és a vemurafenib között fennálló, semmilyen, klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásra irreszekábilis vagy metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél, ezért nincs szükség dózismódosításra.

A kobimetinib hatása a gyógyszertranszportrendszerre

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a kobimetinib nem szubsztrátja az OATP1B1, OATP1B3 és OCT1 hepaticus uptake transzportereknek, azonban gyengén gátolja ezeket a transzportereket. Ennek klinikai jelentőségét nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy két hatékony fogamzásgátló módszert, például óvszert vagy egyéb mechanikus módszert (spermiciddel, ha lehetséges) alkalmazzanak a Cotellic-kezelés alatt és a kezelés elhagyását követően, legalább három hónapon keresztül.

Terhesség

A Cotellic terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során embrionális halálozást és a magzati nagyereket, illetve a koponyát érintő fejlődési rendellenességeket észleltek (lásd 5.3 pont). A Cotellic-et nem szabad terhesség alatt

alkalmazni, kivéve, ha ez egyértelműen szükséges, és gondosan mérlegelték az anya igényeit és a magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kobimetinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nincsenek humán adatok kobimetinibre vonatkozóan. Nem végeztek termékenységi vizsgálatokat állatoknál, de előfordultak a reprodukív szerveket érintő mellékhatások (lásd 5.3 pont). Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cotellic kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatokban látászavart jelentettek néhány kobimetinibbel kezelt betegnél, (lásd 4.4 és 4.8 pont). Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek gépjárműveket, illetve ne kezeljenek gépeket, ha látászavart vagy bármilyen más mellékhatást tapasztalnak, amelyek hatással lehetnek ezen képességeikre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A vemurafenibbel kombinált Cotellic-kezelés biztonságosságát 247, előrehaladott, BRAF V600-mutáció-pozitív melanómában szenvedő betegnél vizsgálták a GO28141-vizsgálatban. Az első ≥ 3 -as fokozatú nemkívánatos hatás kialakulásáig eltelt idő mediánértéke a Cotellic plusz vemurafenib karon 0,6 hónap, míg a placebo plusz vemurafenib karon 0,8 hónap volt.

A vemurafenibbel kombinált Cotellic-kezelés biztonságosságát 129, előrehaladott, BRAF V600-mutáció-pozitív melanómában szenvedő betegnél szintén vizsgálták a NO25395-vizsgálatban. Az NO25395-vizsgálat biztonságossági profilja megegyezett a GO28141-vizsgálatban megfigyelt eredményekkel.

A GO28141-vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások (>20%), amelyeket a Cotellic plusz vemurafenib karon nagyobb gyakorisággal észleltek, a hasmenés, kiütés, hányinger, láz, fotoszenzitivitási reakció, alanin-aminotranszferáz-emelkedés, aszpartát-aminotranszferáz-emelkedés, kreatin-foszfokináz-emelkedés a vérben és hányás voltak. A leggyakoribb mellékhatások (>20%), amelyeket a placebo plusz vemurafenib karon nagyobb gyakorisággal észleltek, az arthralgia, alopecia és hyperkeratosis voltak. A fáradékonyságot hasonló gyakorisággal figyelték meg mindkét karon.

A vemurafenib-kezeléssel járó összes nemkívánatos hatás teljes leírását, kérjük, olvassa el a vemurafenib alkalmazási előírásában.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer mellékhatások egy multicentrikus, randomizált, kettősvak-, placebokontrollos, II. fázisú vizsgálat (GO28141) eredményein alapulnak, amelyben a vemurafenibbel kombinációban alkalmazott Cotellic biztonságosságát és hatásosságát hasonlították össze az önmagában adott vemurafenibbel, korábban nem kezelt, BRAF V600-mutáció-pozitív, irreszekábilis, lokálisan előrehaladott (IIIC-stádiumú) vagy metasztatikus (IV-es stádiumú) melanómában szenvedő betegeknél.

A gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriságát a kobimetinib plusz vemurafenibbel kezelt betegek biztonságossági analízise alapján határozták meg 11,2 hónapos medián követési idővel (az adatok lezárásának időpontja 2014. szeptember 19).

A melanomában szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások az alábbiakban a MedDRA-szervrendszerek, gyakorisági kategóriák és súlyossági fokozat szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerültek meghatározásra:

Nagyon gyakori $\geq 1/10$

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

Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$

Nagyon ritka $< 1/10\ 000$

A 3. táblázatban találhatóak azok a mellékhatások, amelyeket összefüggésbe hoztak a Cotellic alkalmazásával. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a GO28141-vizsgálatból származó mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek felsorolásra, és a toxicitás értékeléséhez az NCI-CTCAE v 4.0 (közös toxicitási kritériumok) rendszerének alkalmazásával kerültek jelentésre.

3. táblázat. Gyógyszermellékhatások a vemurafenibbel kombinációban alkalmazott Cotellic-kel kezelt betegeknél a GO28141-vizsgálatban[^]

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Basalsejtes carcinoma, A bőr laphámsejtes carcinomája**, Keratoacanthoma**	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Kiszáradás, Hypophosphataemia, Hyponatremia, Hyperglykaemia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Serosus retinopathia ^a , homályos látás,	Látászavar	
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio, vérzés*		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Pneumonitis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányinger, hányás, stomatitis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Fotoszenzitivitás ^b , börkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, acneiform dermatitis, hyperkeratosis**, pruritus ^c , bőrszárazság ^c		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Rhabdomyolysis***
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, hidegrázás, perifériás ödéma ^c		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	CPK-szint-emelkedés a vérben, GPT- (ALAT-) emelkedés, GOT- (ASAT-) emelkedés, gamma-glutamyltranszferáz- (GGT-) emelkedés, ALP-emelkedés a vérben	Ejekciós frakció csökkenése, Bilirubinszint-emelkedés a vérben	

^a Adatszárás időpontja 2014. szeptember 19.

* Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részben a „Vérzés” című fejezetet.

** Lásd az „Egyes mellékhatások leírása” részben az „A bőr laphámsejtes carcinómája, keratoacanthoma és hyperkeratosis” című fejezetet.

*** Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részben a „Rhabdomyolysis” című fejezetet.

^a Magában foglalja mind a chorioretinopathia, mind a retinaleválás eseteit, amelyek serosus retinopathiára utalnak (lásd 4.4. pont)

^b Összevont adat, amely magába foglalja a fotoszenzitív reakcióként, napégésként, solaris dermatitisként és az aktinikus elasztózisként jelentett eseteket is

^c A gyógyszer mellékhatások egy monoterápiás kobimetinib-vizsgálatban lettek azonosítva (ML29733; amerikai vizsgálat). Ugyanakkor irrezekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegeken kobimetinib és vemurafenib kombinációjával végzett klinikai vizsgálatok során is beszámoltak ezekről a mellékhatásokról.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzés

Nagyobb gyakorisággal jelentettek vérzéssel járó eseményt a Cotellic plusz vemurafenib karon, mint a placebo plusz vemurafenib karon (minden típus és fokozat: 13% vs. 7%). Az első eseményig eltelt medián-időtartam 6,1 hónap volt a Cotellic plusz vemurafenib karon.

Az események döntő része 1-es vagy 2-es fokozatú és nem súlyos volt. A legtöbb esemény megszűnt a Cotellic-dózis módosítása nélkül. Súlyos vérzéssel járó eseményeket (beleértve koponyaűri és gastrointestinalis vérzéseket is) jelentettek a forgalombahozatalt követően. A vérzés kockázata megnövekedhet, amennyiben trombocitaaggregáció-gátló vagy véralvadást gátló kezeléssel együtt kerül alkalmazásra. Amennyiben vérzés lép fel, azt kezelni kell, ahogyan az klinikailag indokolt (lásd a 4.2 és 4.4 pontban).

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysist jelentettek a forgalombahozatalt követően. A rhabdomyolysis okozta jelek vagy tünetek alapos klinikai kivizsgálást és megfelelő kezelést indokolnak, a Cotellic dózisának módosításával vagy elhagyásával, a mellékhatások súlyosságától függően (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Fotoszenzitivitás

A fotoszenzitivitás nagyobb gyakorisággal fordult elő a Cotellic plusz vemurafenib karon, mint a placebo plusz vemurafenib karon (47% vs. 35%). Az események döntő része 1-es vagy 2-es fokozatú volt; ≥ 3 -as fokozatú esemény a betegek 4%-ánál fordult elő a Cotellic plusz vemurafenib karon, szemben a placebo plusz vemurafenib karon észlelt 0%-kal.

Nem figyeltek meg egyértelmű tendenciát a ≥ 3 -as fokozatú események kialakulásának idejét illetően. A ≥ 3 -as fokozatú fotoszenzitív eseményeket a Cotellic plusz vemurafenib karon elsődleges, helyileg ható gyógyszerekkel kezelték, a kobimetinib és a vemurafenib adagolásának egyidejű leállításával (lásd 4.2 pont).

Nem észleltek fototoxicitást Cotellic-monoterápia mellett.

A bőr laphámsejtes carcinómája, keratoacanthoma és hyperkeratosis

Kisebbséggel jelentették a bőr laphámsejtes carcinómáját a Cotellic plusz vemurafenib karon, mint a placebo plusz vemurafenib karon (összes fokozat: 3% vs. 13%). Kisebbséggel jelentették a keratoacanthomát a Cotellic plusz vemurafenib karon, mint a placebo plusz vemurafenib karon (összes fokozat: 2% vs. 9%). Kisebbséggel jelentették a hyperkeratosiszt a Cotellic plusz vemurafenib karon mint a placebo plusz vemurafenib karon (összes fokozat: 11% vs. 30%).

Serosus retinopathia

Serosus retinopathia eseteit jelentették Cotellic-kel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont). Szemészeti vizsgálat javasolt azoknál a betegeknél, akik új keletű vagy rosszabbodó látászavarról számolnak be. A serosus retinopathia a kezelés megszakításával, az adag csökkentésével vagy a kezelés abbahagyásával kezelhető (lásd 1. táblázat, a 4.2 pontban).

Balkamra-diszfunkció

A kiindulási értékhez képest LVEF-csökkenést jelentettek Cotellic-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont). Az LVEF-érték meghatározását el kell végezni a kezelés megkezdése előtt a kiindulási érték megállapítása céljából, a kezelés első hónapja után, majd a klinikai javallattól függően, de legalább 3 havonta a kezelés befejezéséig. A kiindulási értékhez viszonyított LVEF-csökkenés a kezelés megszakításával, az adag csökkentésével vagy a kezelés abbahagyásával kezelhető (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi eltérések

Májfunktions laboratóriumi eltérések

A májfunktions laboratóriumi eltéréseket, ezen belül kifejezetten GPT- (ALAT-), GOT- (ASAT-) és ALP-emelkedést észleltek vemurafenibbel kombinált Cotellic-kezelésben részesülő betegek esetében (lásd 4.4 pont).

A májfunkció laboratóriumi értékeit ellenőrizni kell a kombinációs kezelés elkezdése előtt, valamint a kezelés alatt havonta vagy a klinikai javallattól függően akár gyakrabban (lásd 4.2 pont).

Kreatin-foszfokináz- (CPK-) emelkedés a vérben

A GO28141-vizsgálatban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg tünetekkel nem járó CPK-szint-emelkedést a Cotellic plusz vemurafenib karon, mint a placebo plusz vemurafenib karon (lásd 4.2 és 4.4 pont). Egy-egy rhabdomyolysis-eset figyeltek meg, párhuzamos CPK-emelkedéssel a vérben, a vizsgálat mindegyik karján.

A 4. táblázat mutatja a májfunktions laboratóriumi eltérések, valamint az emelkedett kreatin-foszfokináz előfordulási gyakoriságát, az összes és a 3-4-es fokozatú események szerint lebontva.

4. táblázat. Májfunkció és egyéb laboratóriumi eltérések a III. fázisú GO28141-vizsgálatban

Változások a jelentett laboratóriumi adatokban	Kobimetinib plusz vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plusz vemurafenib (n = 246) (%)	
	Összes fokozat	3-4-es fokozat	Összes fokozat	3-4-es fokozat
Májfunkciós vizsgálat				
Emelkedett ALP	69	7	55	3
Emelkedett GPT (ALAT)	67	11	54	5
Emelkedett GOT (ASAT)	71	7	43	2
Emelkedett GGT	62	20	59	17
Emelkedett bilirubin a vérben	33	2	43	1
Egyéb laboratóriumi eltérések				
Emelkedett CPK a vérben	70	12	14	< 1

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az irreszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegeknel (n = 247) vemurafenibbel kombinált Cotellic-vel végzett III. fázisú vizsgálatban 183 beteg (74%) volt 65 évesnél fiatalabb, 44 beteg (18%) volt 65-74 év közötti, 16 beteg (6%) volt 75-84 év közötti, illetve 4 beteg (2%) volt 85 éves vagy annál idősebb. Azon betegek aránya, akik nemkívánatos eseményeket tapasztaltak, hasonló volt a 65 évnél fiatalabb betegeknel, mint a 65 éves vagy annál idősebb betegeknel. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknel nagyobb volt a valószínűsége a súlyos, illetve a kobimetinib-kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események kialakulásának, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknel.

Gyermekek

A Cotellic biztonságosságát gyermekek és serdülők esetében véglegesen nem állapították meg. A Cotellic biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt, dózisznövelő vizsgálatban értékelték 55, 2–17 éves, szolid tumorban szenvedő gyermek esetében. A Cotellic biztonságossági profilja ezeknel a betegeknel összhangban volt a felnőtt populációban tapasztaltakkal (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknel. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel csak nagyon kevés Cotellic-re vonatkozó adat áll rendelkezésre. A Cotellic-et elővigyázatossággal kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknel a dózis módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincsen túladagolással kapcsolatos tapasztalat humán klinikai vizsgálatokban. Amennyiben túladagolás gyanúja merül fel, a kobimetinib adását le kell állítani és szupportív kezelést kell alkalmazni. A kobimetinib-túladagolásnak nincsen specifikus ellenszere.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok, ATC kód: L01EE02

Hatásmechanizmus

A kobimetinib egy reverzibilis, szelektív, allosztérikus, orális inhibitor, amely gátolja a mitogén-aktivált protein-kináz- (MAPK-) útvonalat a mitogén-aktivált extracelluláris szignál által szabályozott kináz (MEK) 1-en és MEK2-n keresztül, mely az extracelluláris szignál által szabályozott kináz (ERK) 1 és ERK2 foszforilációjának gátlásához vezet. Tehát a kobimetinib gátolja a MAPK-útvonal révén indukált sejtproliferációt a MEK1/2 jelátviteli csomópont gátlásával.

Preklinikai modellekben a kobimetinib és a vemurafenib kombinációja azt mutatta, hogy melanomasejtekben a mutált BRAF V600-fehérjék és az MEK-fehérjék egyidejű támadásával a két szer kombinációja gátolja a MAPK-útvonal reaktivációját a MEK1/2-n keresztül, amely az intracelluláris jelátvitel erősebb gátlását és a tumorsejt proliferációjának csökkenését eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Központi idegrendszeri metasztázissal rendelkező betegek esetében a vemurafenibbel kombinált Cotellic biztonságosságáról korlátozott adatok állnak rendelkezésre, és nincsenek adatok a hatásosságáról. Nincsenek adatok nem bőreredetű melanómában szenvedő betegeknél.

GO28141- (coBRIM-) vizsgálat

A GO28141-vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettősvak-, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat, amelyben a vemurafenibbel kombinált Cotellic biztonságosságát és hatásosságát hasonlították össze a placebóval kombinált vemurafenibbel, korábban nem kezelt, BRAF V600-mutáció-pozitív, irrezekábilis, lokálisan előrehaladott (IIIc stádiumú) vagy metasztatikus (IV-es stádiumú) melanómában szenvedő betegeknél.

Kizárólag olyan betegeket választottak be a GO28141-vizsgálatba, akiknek ECOG-teljesítménystátusza 0 és 1 között volt. Azokat a betegeket, akiknek 2-es vagy magasabb volt az ECOG-teljesítménystátusza, a vizsgálatból kizárták.

A cobas® 4800 BRAF V600-mutációteszt segítségével elvégzett BRAF V600-mutáció igazolása után 495, korábban nem kezelt, irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus melanómában szenvedő beteget randomizáltak az alábbi kezelések közül az egyikre:

- Placebo naponta egyszer a 28 napos kezelési ciklusok 1-21. napján, és 960 mg vemurafenib naponta kétszer az 1-28. napon, vagy
- 60 mg Cotellic naponta egyszer a 28 napos kezelési ciklusok 1-21. napján, és 960 mg vemurafenib naponta kétszer az 1-28. napon.

Az elsődleges végpont a vizsgáló (INV) által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt. Másodlagos hatásossági végpont a vizsgáló által meghatározott teljes túlélés (OS), objektív válaszarány, a válasz időtartama (DoR) és a független ellenőrző testület (IRF) által meghatározott PFS volt.

Legfontosabb kiindulási jellemzők a következők voltak: a betegek 58%-a férfi, az életkor mediánértéke 55 év (tartomány 23-88 év), a betegek 60%-ának metasztatikus M1c stádiumú

melanomája volt és az LDH-emelkedést mutató betegek aránya a kobimetinib plusz vemurafenib karon 46,3%, míg a placebo plusz vemurafenib karon 43,0% volt.

A GO28141-vizsgálatban 89 beteg (18,1%) volt 65-74 év közötti, 38 beteg (7,7%) volt 75-84 év közötti, illetve 5 beteg (1,0%) volt 85 éves vagy annál idősebb.

A hatásossági eredmények összefoglalása az 5. táblázatban található.

5. táblázat. A GO28141- (coBRIM-) vizsgálat hatásossági eredményei

	Cotellic + vemurafenib N = 247	Placebo + vemurafenib N = 248
Elsődleges végpont^{a, f}		
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Medián (hónap) (95%-os konfidencia-intervallum [CI])	12,3 (9,5, 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Legfontosabb másodlagos végpontok^{a, f}		
Teljes túlélés (OS)^g		
Medián (hónap) (95 %-os CI)	22,3 (20,3, NÉ)	17,4 (15,0, 19,8)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,70 (95%-os CI: 0,55, 0,90) p-érték = 0,0050 ^e)	
Objektív válaszarány (ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
az ORR ^c (95%-os CI-a)	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Az ORR %-os különbsége (95%-os CI) ^d	19,6 (11,0, 28,3)	
Legjobb teljes válasz		
Teljes válasz	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Részleges válasz	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabil betegség	44 (17,8%)	92 (37,1%)
A válasz időtartama (DoR)		
A DoR mediánértéke (hónap)	13	9,2
A mediánérték (95%-os CI-a)	(11,1, 16,6)	(7,5, 12,8)

NÉ = Nem Értékelhető

^a A RECIST v1.1 alapján a vizsgáló (INV) által értékelt és igazolt

^b Földrajzi régió és metastasis-klasszifikáció (betegségstádium) szerint sztratifikált elemzés

^c A Clopper–Pearson-módszer alkalmazásával

^d A Hauck–Anderson-módszer alkalmazásával

^e A teljes túlélés p-értéke (0,0050) keresztezte az előre meghatározott határvonalat (p-érték<0,0499)

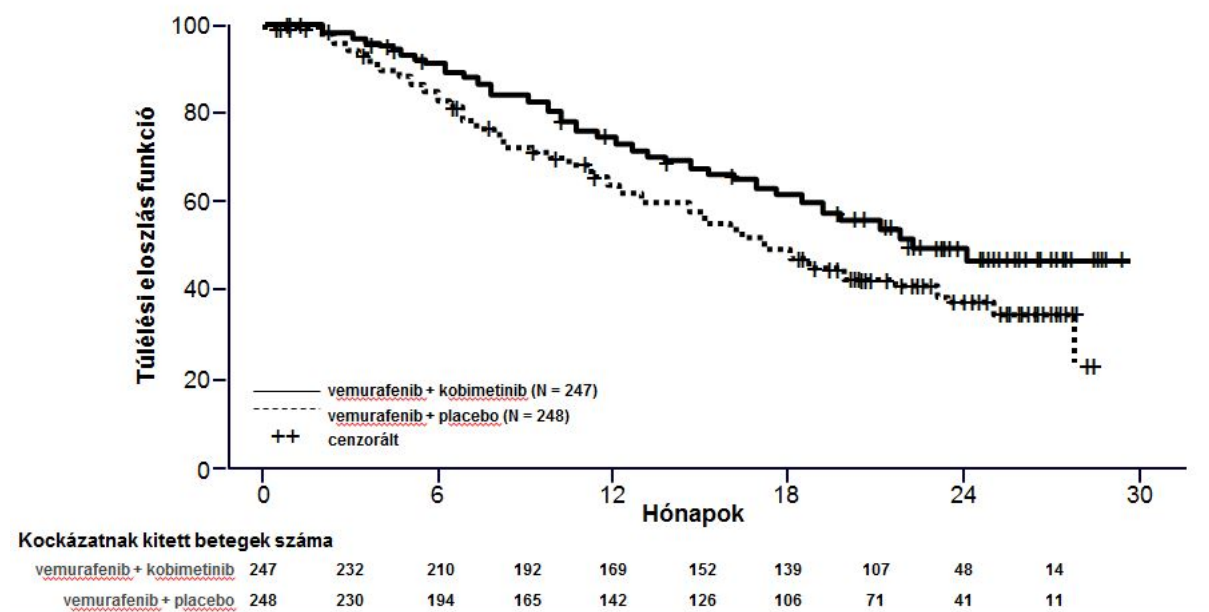
^f Az adatok lezárásának időpontja ezen frissített PFS-analízis és a másodlagos végpontok közül az ORR, BOR és DoR esetén 2015. január 16. A követés mediánideje 14,2 hónap volt.

^g Az adatok lezárásának időpontja a végső OS-analízis esetén 2015. augusztus 28, és a követés mediánideje 18,5 hónap volt.

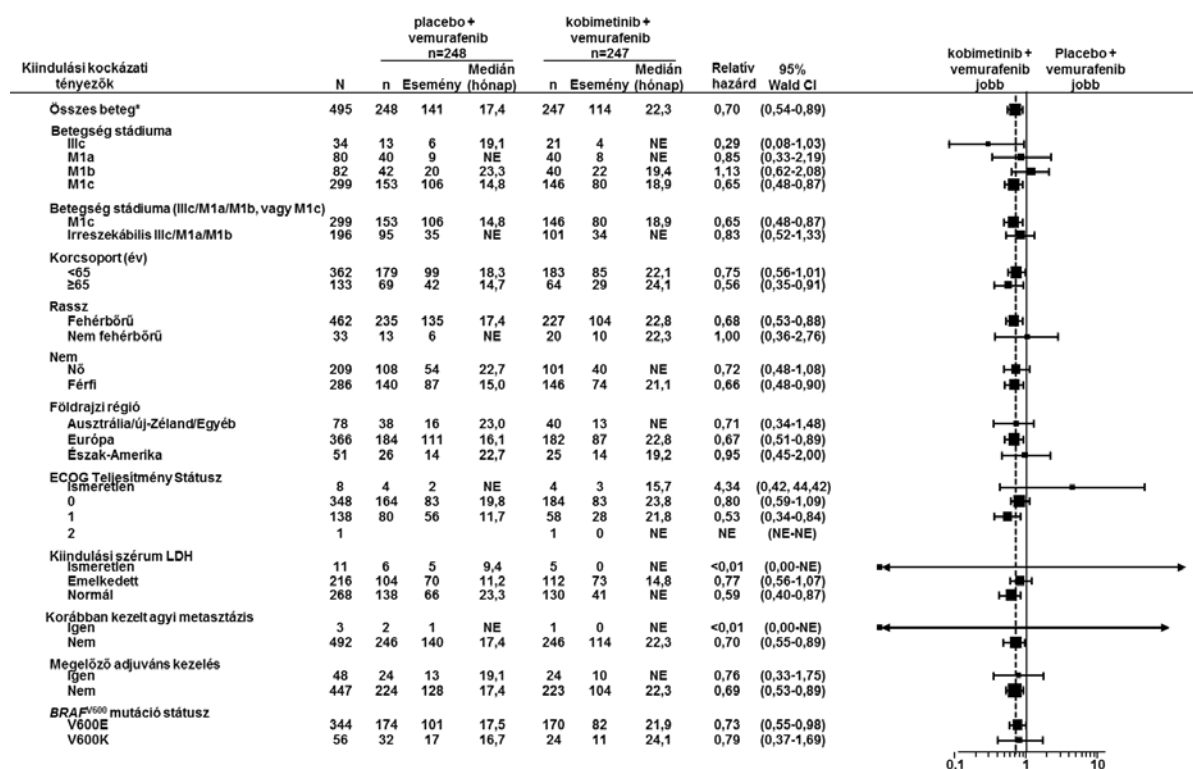
A GO28141-vizsgálat elsődleges analízisét 2014. május 9-i adatzárással végezték el. Az elsődleges végpont, a vizsgáló által meghatározott PFS tekintetében szignifikáns előny mutatkozott a Cotellic plusz vemurafenib karon kezelt betegeknél, szemben a placebo plusz vemurafenib karral (relatív hazard 0,51 (0,39; 0,68); p-érték < 0,0001). A vizsgáló által meghatározott PFS becsült mediánértéke 9,9 hónap volt a Cotellic plusz vemurafenib karon, míg 6,2 hónap a placebo plusz vemurafenib karon. A PFS független meghatározásának becsült mediánértéke 11,3 hónap volt a Cotellic plusz vemurafenib karon, míg 6,0 hónap a placebo plusz vemurafenib karon (relatív hazard 0,60 (0,45; 0,79); p-érték = 0,0003). Az objektív válaszarány (ORR) a Cotellic plusz vemurafenib karon 67,6% volt, míg 44,8% a placebo plusz vemurafenib karon. Az ORR különbsége 22,9% (p-érték < 0,0001) volt.

A GO28141-vizsgálat végső analízisét 2015. augusztus 28.-i adatzárással végezték el. A teljes túlélés tekintetében szignifikáns előny mutatkozott a Cotellic plusz vemurafenib karon kezelt betegeknek, szemben a placebo plusz vemurafenib karral (1. ábra). Az 1 éves (75%) és a 2 éves (48%) teljes túlélés becült értéke a Cotellic plusz vemurafenib karon nagyobb volt, mint a placebo plusz vemurafenib karon (64%, illetve 38%).

1. ábra. A végső teljes túlélés Kaplan–Meier- görbéi – kezelésbe bevont populáció (az adatok lezárásának időpontja 2015. augusztus 28.)



2. ábra: Fasor-ábra a végső teljes túlélés alcsoportelemzéseinek relatívhasárd-értékeivel – kezelésbe bevont populáció (az adatok lezárásának időpontja 2015. augusztus 28.)



A beteg által értékelt globális egészségi állapotot / az egészségi állapottal összefüggő életminőséget az EORTC életminőségi kérdőív – Core 30 (QLQ-C30) segítségével értékelték. Az összes funkcionális domén és a legtöbb tünet (étvágytalanság, székrekedés, hányinger és hányás, dyspnoe, fájdalom, fáradékonyság) pontszáma azt mutatta, hogy a kiindulástól számított átlagos változás hasonló volt a két kezelési kar között, és nem mutatkozott klinikailag jelentős változás (minden pontszámban ≤ 10 pontos változás a kiinduláshoz viszonyítva).

NO25395- (BRIM7-) vizsgálat

A Cotellic hatásosságát a vemurafenibhez hozzáadott Cotellic biztonságosságának, tolerabilitásának, farmakokinetikájának és hatásosságának értékelésére tervezett Ib. fázisú NO25395-vizsgálatban elemezték, BRAF V600-mutáció-pozitív (cobas® 4800 BRAF V600-mutációteszt-módszerrel igazolva) irreszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél.

Ebben a vizsgálatban 129 beteget kezeltek Cotellic-kel és vemurafenibbel: 63 beteg még nem kapott korábban BRAF-gátló-kezelést (BRAFi), 66 beteg állapota pedig korábbi vemurafenib-kezelés mellett progressziót mutatott. A 63 BRAFi-kezelésben még nem részesült beteg közül 20 beteg kapott már szisztémás kezelést az előrehaladott melanómára, amely döntően (80%) immunterápia volt.

A NO25395-vizsgálat BRAFi-kezelésben még nem részesült betegpopulációjának eredményei megfeleltek a GO28141-vizsgálat eredményeinek. A BRAFi-kezelésben még nem részesült betegeknél ($n = 63$) 87%-os objektív válaszarányt értek el, ezen belül a betegek 16%-ánál teljes válasz mutatkozott. A válasz időtartamának mediánértéke 14,3 hónap volt. A PFS mediánértéke BRAFi-kezelésben még nem részesült betegeknél 13,8 hónap, a követés mediánértéke pedig 20,6 hónap volt.

A vemurafenib-kezelés mellett progressziót mutató betegeknél ($n = 66$) az objektív válaszarány 15% volt. A válasz időtartamának mediánértéke 6,8 hónap volt. A vemurafenib-kezelés mellett progressziót mutató betegek esetében a PFS mediánértéke 2,8 hónap, a követés mediánértéke pedig 8,1 hónap volt.

A BRAF-gátló-kezelésben még nem részesült betegek teljes túlélésének mediánértéke 28,5 hónap (95%-os CI 23,3-34,6) volt. A BRAF-gátló-kezelés mellett progressziót mutató betegek medián teljes túlélése 8,4 hónap volt (95%-os CI 6,7-11,1).

Gyermekek és serdülők

A Cotellic biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának értékelése céljából I/II. fázisú, multicentrikus, nyílt, dózisznövelő vizsgálatot végeztek gyermekeknél (< 18 éves, $n=55$). A vizsgálatba olyan gyermekbetegeket vontak be, akiknek szolid tumorai ismert vagy potenciális RAS/RAF/MEK/ERK-útvonala-aktivációval rendelkeznek, és akiknél a standard terápia hatástalannak vagy nem tolerálhatónak bizonyult, vagy akiknél nem létezik kuratív standard kezelési lehetőség. A betegeket legfeljebb 60 mg Cotellic-kel kezelték szájon át, naponta egyszer, minden 28 napos ciklus 1-21. napján. Az általános válaszarány alacsony volt, mindössze 2 részleges válasszal (3,6%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Daganatos betegeknél a 60 mg kobimetinib szájon át történő beadását követően a kobimetinib közepes ütemű felszívódását figyelték meg, a T_{max} mediánértéke 2,4 óra volt. A dinamikus egyensúlyi állapot átlagos C_{max} , illetve AUC_{0-24} -értéke 273 ng/ml, illetve 4340 ng·óra/ml volt. Dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos akkumulációs arány megközelítőleg 2,4-szeres volt. A kobimetinibnek lineáris farmakokinetikája van a ~3,5 mg-100 mg-os dózistartományban.

A kobimetinib abszolút biohasznosulása 45,9% (90%-os CI: 39,7%, 53,1%) volt egészséges személyeknél. Egészséges személyeken elvégeztek egy humán tömeg egyensúlyi-vizsgálatot, amely azt mutatta, hogy a kobimetinib jelentős mértékben metabolizálódik és a széklettel ürül. A felszívódott gyógyszer aránya ~88% volt, amely nagyarányú felszívódásra és first-pass metabolizmusra utal.

A kobimetinib farmakokinetikája nem változik egészséges személyeknél, ha étkezés során (magas zsírtartalmú étellel) adják, összehasonlítva azzal, ha éhgyomorra adják. Mivel az étel nem befolyásolja a kobimetinib farmakokinetikáját, étellel vagy anélkül is be lehet venni.

Eloszlás

In vitro a kobimetinib 94,8%-a kötődik humán plazmafehérjékhez. Nem figyeltek meg preferenciális kötődést a humán vörösvértestekhez (a vér-plazma arány 0,93).

Egészséges személyeknél az eloszlási térfogat 1050 l volt 2 mg-os intravénás adag beadása után. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján daganatos betegeknél az eloszlás látszólagos térfogata 806 l volt.

A kobimetinib a P-gp egyik szubsztrátja *in vitro*. A vér-agy gáton át történő transzport nem ismert.

Biotranszformáció

A kobimetinib metabolizmusának fő útvonala úgy tűnik a CYP3A által végzett oxidáció és UGT2B7 révén történő glükuronidáció. A plazmában a kobimetinib a fő komponens. A plazmában az oxidatív metabolitok nem haladták meg a teljes keringő radioaktivitás 10%-át, illetve nem észleltek humánspecifikus metabolitokat a plazmában. A székletben, illetve a vizeletben a beadott adag 6,6%-a, illetve 1,6%-a volt megtalálható változatlan gyógyszerként, amely arra utal, hogy a kobimetinib nagyrészt metabolizálódik, és csak minimális mértékben ürül a vesén keresztül. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a kobimetinib nem gátolja az OAT1-, OAT3- vagy OCT2-transzportereket.

Elimináció

A kobimetinibet és metabolitjait egy tömegegyensúly-vizsgálatban tanulmányozták egészséges személyeken. Átlagosan a beadott adag 94%-át mutatták ki 17 napon belül. A kobimetinib jelentős mértékben metabolizálódott, és a széklettel ürült.

A kobimetinib 2 mg-os intravénás adagjának beadása után az átlagos plazma-clearance (CL) 10,7 l/óra volt. Daganatos betegeknél az átlagos látszólagos clearance, 60 mg szájon át történő beadása után, 13,8 l/óra volt. Szájon át történő adagolás után a kobimetinib átlagos eliminációs felezési ideje 43,6 óra volt (tartomány: 23,1-69,6 óra). Tehát a kezelés befejezése után a kobimetinib teljes kiürülése a szisztémás keringésből akár két hétig is eltarthat.

Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz, etnikum, kiindulási ECOG-érték és az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolta a kobimetinib farmakokinetikáját. A kiindulási kort és a kiindulási testsúlyt, mint a kobimetinib-clearance-nek, illetve a kobimetinib eloszlási térfogatának statisztikailag szignifikáns kovariánsát azonosították. Érzékenységi elemzés alapján azonban egyik kovariánsnak sem volt klinikailag szignifikáns hatása a dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozícióra.

Nem

Egy 210 nőt és 277 férfit magába foglaló populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem nincs hatással a kobimetinib expozíciójára.

Idősek

Egy 133, 65 éves vagy annál idősebb beteget magában foglaló populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor nem befolyásolja a kobimetinib expozícióját.

Vesekárosodás

Preklinikai adatok és a humán tömeggyensúlyi vizsgálat alapján a kobimetinib nagyrészt metabolizálódik, és csak minimális mértékben ürül a vizelettel. Nem végeztek célzott farmakokinetikai vizsgálatot vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés, amelyben 151 enyhe vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance (CRCL) 60-90 ml/perc) beteg, 48 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (CRCL 30-60 ml/perc) beteg és 286 normális vesefunkciójú (CRCL ≥ 90 ml/perc) beteg adatait használták fel, azt mutatta, hogy a CRCL-nek nem volt számottevő hatása a kobimetinib expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az enyhe-közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolja a kobimetinib expozícióját. Súlyos vesekárosodás esetén csak nagyon kevés Cotellic-re vonatkozó adat áll rendelkezésre.

Májkárosodás

A kobimetinib farmakokinetikáját 6 enyhe májkárosodásban szenvedő beteg (Child Pugh A), 6 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteg (Child Pugh B), 6 súlyos májkárosodásban szenvedő beteg (Child Pugh C) és 10 egészséges alany esetében értékelték. Egyszeri dózis beadása után a szisztémás teljes kobimetinib-expozíciók hasonlóak voltak az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és az egészséges alanyok esetén, míg a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb volt a teljes kobimetinib-expozíció ($AUC_{0-\infty}$ geometriai átlagos arány: 0,69, az egészséges alanyokhoz képest), amely nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A szabad kobimetinib-expozíció enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a normál májműködésű alanyokéhoz hasonló volt, míg a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kb. 2-szer magasabb volt az expozíció (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A daganatos gyermekeknél a maximálisan tolerálható dózis (MTD) a tabletta esetében 0,8 mg/ttkg/nap, míg a szuszpenziós gyógyszerforma esetében 1,0 mg/ttkg/nap volt. A dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíció esetén a mértani átlagok (CV%) gyermekbetegeknél, a deklarált 1,0 mg/ttkg/nap MTD (szuszpenziós készítmény) mellett: $C_{max,ss}$: 142 ng/ml (79,5%), illetve $AUC_{0-24,ss}$: 1862 ng·h/ml (87,0%) volt, ami körülbelül 50%-kal alacsonyabb, mint a felnőtteknél alkalmazott napi egyszeri 60 mg-os adag mellett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat kobimetinibbel. A hagyományos, kobimetinibbel végzett genotoxicitási vizsgálatok eredménye negatív volt.

Nem végeztek speciálisan a termékenységet vizsgáló állatkísérleteket kobimetinibbel. Toxicitási vizsgálatokban degeneratív eltéréseket észleltek a reprodukzív szövetekben, pl. patkányoknál a sárgatest és az ondóhólyag, a mellékhere és a hüvely epitheliális sejteinek, valamint kutyaénál a mellékhere epitheliális sejteinek fokozott apoptosist/necrosist. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

Vemhes patkányoknál a javasolt adagokhoz tartozó humán expozíciónak megfelelő szisztémás expozíció mellett a kobimetinib embrionális halálozást, illetve a nagyereket és a koponyát érintő magzati malformációkat okozott.

A vemurafenibbel kombinált kobimetinib-kezelés cardiovascularis biztonságosságát nem értékelték *in vivo*. *In vitro* a kobimetinib mérsékelt fokú hERG-ioncsatorna-gátlást okozott (IC_{50} = 0,5 mikromol [266 ng/ml]), amely kb. 18-szor magasabb, mint a forgalomba kerülő 60 mg-os adag mellett kialakuló plazma-csúcskoncentráció (C_{max}) (szabad C_{max} =14 ng/ml [0,03 mikromol]).

Patkányokkal és kutyákkal végzett toxicitási vizsgálatokban a klinikailag hatásosnál kisebb plazmaexpozíciók mellett általában reverzibilis degeneratív eltéréseket találtak a csontvelőben, a gastrointestinalis traktusban, a bőrben, a thymusban, a mellékvesében, a májban, a lépben, a nyirokcsomókban, a vesében, a szívben, az ovariumokban és a hüvelyben. Dózislimitáló toxicitások voltak patkányoknál a bőrfekélyek, felületi exsudatumok és az acanthosis, kutyáknál pedig a nyelőcső krónikus aktív gyulladása és degenerációja, amelyhez különböző mértékű gastroenteropathia társult.

Fiatal patkányokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a kobimetinib szisztémás expozíciója 2-11-szer volt magasabb a postnatalis 10. napon, mint a postnatalis 38. napon, amikor az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Fiatal patkányoknál a kobimetinib adagolása hasonló eltéréseket okozott, mint amit a felnőtteknél végzett kulcsfontosságú toxicitási vizsgálatokban észleltek, így reverzibilis degeneratív eltéréseket a thymusban és a májban, csökkent lép és pajzsmirigy-/mellékpajzsmirigy-tömeget, emelkedett foszfor- és bilirubinszintet, valamint vörösvértesttömeget, és csökkent trigliceridszintet. A fiatal állatoknál a mortalitás olyan dózisonál lépett fel (3 mg/kg) amely nem vezetett mortalitáshoz felnőtt állatoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

21 db tablettát átlátszó, PVC/PVDC buborékcsoomagolásban. 63 db tablettát tartalmaz csomagonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1048/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cotellic 20 mg filmtabletta
kobimetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kobimetinibnek megfelelő kobimetinib-hemifumarátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktózt is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

63 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1048/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

cotellic

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cotellic 20 mg filmtabletta
kobimetinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Cotellic 20 mg filmtabletta kobimetinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cotellic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cotellic szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cotellic-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cotellic-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cotellic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Cotellic?

A Cotellic egy daganatellenes szer, amelynek hatóanyaga a kobimetinib.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Cotellic-et?

A Cotellic-et egy bizonyos típusú bőrrákban, az ún. melanómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akiknél a rák áttért a szervezet egyéb részeire, vagy nem távolítható el műtéti úton.

- Egy másik daganatellenes szerrel, a vemurafenibbel kombinálva alkalmazzák.
- Csak olyan betegek kezelésére alkalmazható, akiknél a rákos sejtekben megtalálható egy elváltozás (mutáció) a „BRAF” nevű fehérjében. A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja, hogy fennáll-e Önénél ez a mutáció. Ez az elváltozás lehet a melanóma kialakulásának az oka.

Hogyan hat a Cotellic?

A Cotellic egy „MEK” nevű fehérjére hat, melynek fontos szerepe van a rákos sejtek növekedésének szabályozásában. A Cotellic vemurafenibbel (ami a megváltozott „BRAF”-fehérjére hat) együtt adva tovább lassítja vagy megállítja a rák növekedését.

2. Tudnivalók a Cotellic szedése előtt

Ne szedje a Cotellic-et:

- ha allergiás a kobimetinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Cotellic szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cotellic szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Önnél előfordul:

- **Vérzés**

A Cotellic súlyos vérzést okozhat, különösen az Ön agyában vagy gyomrában (*lásd még a „Súlyos vérzés” című részt a 4. pontban*). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen szokatlan vérzése van, vagy ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: fejfájás, szédülés, gyengeség, vér a székletben, fekete széklet és vérhányás.

- **Szemproblémák**

A Cotellic szemtüneteket okozhat (*lásd még a „Szemproblémák (látásproblémák)” című részt a 4. pontban*). Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha a következő tünetek bármelyike fellép Önnél: homályos látás, torzult látás, látótérkiesés vagy bármilyen más látászavar a kezelés során. Ha a Cotellic szedése közben új, vagy rosszabbodó látásproblémákat tapasztal, kezelőorvosa szemvizsgálatot fog végezni Önnél.

- **Szívproblémák**

A Cotellic hatására csökkenhet a szíve által pumpált vér mennyisége (*lásd még a „Szívproblémák” című részt a 4. pontban*). Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni a Cotellic-kezelés előtt és a kezelés alatt, hogy ellenőrizze, mennyire jól pumpálja a vért az Ön szíve. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha úgy érzi, hogy szíve erősen, szaporán vagy egyenetlenül ver, vagy szédülést, ájulásszerű érzést, légszomjat, fáradékonytságot érez vagy lábdagadást tapasztal.

- **Izomproblémák**

A Cotellic emelkedett kreatin-foszfokináz-szintet okozhat, amely egy, elsősorban az izomban, a szívben és az agyban megtalálható enzim. Ez izomkárosodás (rhabdomiolízis) jele lehet (*lásd még az „Izomproblémák” című részt a 4. pontban*). Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni ennek ellenőrzésére. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek közül bármelyiket tapasztalja: izomfájdalom, izomgörcs, gyengeség, illetve sötéte vagy vörösre színeződött vizelet.

- **Májproblémák**

A kezelés ideje alatt a Cotellic hatására megemelkedhet a vérben bizonyos májenzimek szintje. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze ezeknek a szintjét és a máj működését.

- **Hasmenés**

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha hasmenése van. A súlyos hasmenés a szervezet folyadékvesztéséhez vezethet (kiszáradás). Kövesse kezelőorvosának a hasmenés megelőzésére vagy kezelésére vonatkozó utasításait.

Gyermekek és serdülők

A Cotellic nem javasolt gyermekek és serdülők számára. A Cotellic biztonságossága és hatásossága 18 évnél fiatalabb személyek esetében nem bizonyított.

Egyéb gyógyszerek és a Cotellic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a Cotellic befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, továbbá más gyógyszerek is befolyásolhatják a Cotellic hatását.

Beszéljen kezelőorvosával a Cotellic szedése előtt, ha Ön az alábbi gyógyszereket szedi:

Gyógyszer	A gyógyszer célja
itrakonazol, klaritromicin, eritromicin, telitromicin, vorikonazol, rifampicin, pozakonazol, flukonazol, mikonazol	egyes gombás vagy bakteriális fertőzések kezelésére
ritonavir, kobicisztát, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fozamprenavir	HIV-fertőzés kezelésére
telaprevir	hepatitisz C kezelésére
nefazodon	depresszió kezelésére
amiodaron	szívritmuszavar kezelésére
diltiazem, verapamil	magas vérnyomás kezelésére
imatinib	daganatos betegségek kezelésére
karbamazepin, fenitoin	gőrcsrohamok kezelésére
közönséges orbáncfű	gyógynövénykészítmény, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak. Recept nélkül kapható.

A Cotellic egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne vegye be a Cotellic-et grépfrútlével. Ez azért fontos, mert ezáltal emelkedhet a Cotellic mennyisége az Ön vérében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A Cotellic nem javasolt terhesség alatt – bár a Cotellic hatását nem vizsgálták terhes nőknél, nem visszafordítható károsodást vagy születési rendellenességet okozhat a meg nem született gyermeknél.
- Ha Ön a Cotellic-kezelés alatt vagy az utolsó adagot követő három hónapban terhes lesz, azonnal jelezze kezelőorvosának.
- Nem ismert, hogy a Cotellic átjut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa el fogja Önnek magyarázni a Cotellic szoptatás alatt történő szedésével összefüggő előnyöket és kockázatokat.

Fogamzásgátlás

Kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább három hónapon keresztül a fogamzóképes nőknek két hatékony fogamzásgátló módszert, például óvszert vagy más mechanikus módszert (lehetőség szerint a hímivarsejteket elpusztító anyaggal) kell alkalmazniuk. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek legmegfelelőbb fogamzásgátlási módszerről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cotellic befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, ha látásproblémája vagy egyéb olyan problémája van, ami befolyásolhatja ezeket a képességeket, pl. ha szédülést érez vagy ha fáradt. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Cotellic laktózt és nátriumot tartalmaz

A tableta laktózt (egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Cotellic-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

Az ajánlott adag 3 tabletta (összesen 60 mg) naponta egyszer.

- 21 napon keresztül minden nap vegye be a tablettákat (ún. „kezelési periódus”).
- A 21. nap után, 7 napon keresztül ne vegyen be Cotellic tablettát. A Cotellic-kezelés 7 napos szünete alatt a vemurafenib szedését folytatni kell, a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően.
- A 7 napos szünet után kezdje el a következő 21 napos Cotellic-kezelési periódust.
- Ha Önnél mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa csökkentheti az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést. A Cotellic-et mindig pontosan az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.

A gyógyszer bevétele

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A Cotellic-et étellel vagy anélkül is beveheti.

Ha Önnél hányás jelentkezik

Ha Önnél a Cotellic bevétele után hányás jelentkezik, ne vegyen be még egy adagot a Cotellic-ből ugyanazon a napon. A következő napon a megszokottaknak megfelelően folytassa a Cotellic szedését.

Ha az előírtnál több Cotellic-et vett be

Ha Ön az előírtnál több Cotellic-et vett be, azonnal keressen fel egy orvost. Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Cotellic-et

- Ha több mint 12 óra van hátra a következő adag bevételeig, vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.
- Ha kevesebb, mint 12 óra van hátra a következő adag bevételeig, hagyja ki a kihagyott adagot. Ezután, a megszokott időben vegye be a következő adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Cotellic szedését

Fontos, hogy a Cotellic szedését mindaddig folytassa, amíg azt kezelőorvosa előírja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha Önnél mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa csökkentheti az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.

Kérjük, olvassa el a Cotellic-kel együtt alkalmazott vemurafenib betegájékoztatóját is.

Súlyos mellékhatások

Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha a következőkben felsorolt mellékhatások közül bármelyik előfordul Önnél, vagy a kezelés során rosszabbodik.

Súlyos vérzés (gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

A Cotellic súlyos vérzéseket okozhat, különösen az Ön agyában vagy gyomrában. A vérzés helyétől függően az alábbi tünetek léphetnek fel:

- fejfájás, szédülés vagy gyengeség
- vérhányás
- hasi fájdalom
- vörös vagy fekete színű széklet.

Szemproblémák (látásproblémák) (nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

A Cotellic szemproblémákat okozhat. Ezen szemproblémák közül néhány annak következtében léphet fel, hogy folyadékgyülem alakul ki a szemben a retina alatt (úgynevezett szerózus retinopátia).

A szerózus retinopátia tünetei lehetnek:

- homályos látás
- torzult látás
- részleges látótérkiesés
- a látás bármilyen más megváltozása.

Szívproblémák (gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

A Cotellic csökkentheti a szíve által pumpált vér mennyiségét. Ez az alábbi tünetekkel járhat:

- szédülés
- ájulásszerű érzés
- légszomj
- fáradtság
- erős, szapora vagy szabálytalan szívverés
- lábdagadás.

Izomproblémák (nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

A Cotellic az izomszövet szétesését eredményezheti (rabdomiolízis) és az alábbi tünetek léphetnek fel:

- izomfájdalom
- izomgörcs vagy gyengeség
- sötét vagy vörös színű vizelet.

Hasmenés (nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha hasmenése van, és kövesse kezelőorvosának a hasmenés megelőzésére vagy kezelésére vonatkozó utasításait.

Egyéb mellékhatások

Ha Önnél az alábbiak közül bármelyik mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- a bőr fokozott fényérzékenysége
- bőrkiütés
- émelygés
- láz
- hidegrázás
- májenzimek emelkedése a vérben (vérvizsgálat mutatja ki)
- rendellenességek a vérvizsgálati eredményekben, melyek egy enzimmel, a kreatin-foszfokinázzal függenek össze, amely főként a szívben, agyban és vázizmokban található
- hányás
- bőrkiütés egy lapos, elszíntelenedett területtel vagy pattanáshoz hasonlító kiemelkedő résszel
- magas vérnyomás
- vérszegénység (a vörösvértestek alacsony száma)
- vérzés
- a bőr kóros megvastagodása

- duzzadás, amely általában a lábakat érinti (perifériás ödéma)
- viszkető vagy száraz bőr
- szájfájás vagy szájfekélyek, a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz).

Gyakori: (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- egyes bőrrákfajták, úgy mint bazálsejtes karcinóma, a bőr laphámsejtes karcinómája és keratoakantóma
- kiszáradás, amikor a szervezetében nincs elég folyadék
- csökkent foszfor- vagy nátriumszint (vérvizsgálat mutatja ki)
- emelkedett vércukorszint (vérvizsgálat mutatja ki)
- a máj festékanyagának (bilirubin) emelkedett szintje a vérben. Ennek tünetei lehetnek a bőr vagy a szemek sárgasága
- a tüdők gyulladása, amely légzési nehézséget okozhat és életveszélyes lehet (úgynevezett „pneumonitisz”).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cotellic-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP, Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cotellic?

- A készítmény hatóanyaga a kobimetinib. Egy filmtabletta 20 mg kobimetinibnek megfelelő kobimetinib-hemifumarátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők (lásd 2. pont, „A Cotellic laktózt és nátriumot tartalmaz”):
 - laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát a tablettamagban; és
 - poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, makrogol és talkum a filmbevonatban.

Milyen a Cotellic külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cotellic filmtabletta fehér, kerek, egyik oldalán „COB” mélynyomású jelöléssel. Egyfajta kiszerelés létezik: 63 db tabletta (3 buborékcsomagolás, egyenként 21 db tablettával).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceutical A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.