

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cotellic 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cobimetinib hemifúmarat sem jafngildir 20 mg af cobimetinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 36 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, hringlaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 6,6 mm í þvermál, með ígreypu „COB“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cotellic er ætlað til notkunar ásamt vemurafenibi til meðferðar fullorðinna sjúklinga við sortuæxli sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og er með BRAF V600 stökkbreytinguna (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu læknað með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að hefja og fylgjast með meðferð með Cotellic ásamt vemurafenibi.

Áður en meðferð er hafin verður að staðfesta með gilduðu prófi að sortuæxlið sé með BRAF V600 stökkbreytinguna (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Cotellic er 60 mg (þrjár 20 mg töflur) einu sinni á dag.

Cotellic er tekið í 28 daga meðferðarlotum. Hver skammtur er þrjár 20 mg töflur (60 mg) og á að taka hann einu sinni á dag í 21 dag í röð (dagar 1 til 21- meðferðartímabil); síðan er gert 7 daga hlé (dagar 22 til 28 - meðferðarhlé). Hefja á næstu meðferðarlotu með Cotellic þegar 7 daga meðferðarhléið er liðið.

Sjá upplýsingar um skömmtun vemurafenibs í samantekt á eiginleikum þess lyfs.

Meðferðarlengd

Halda á meðferð með Cotellic áfram þar til sjúklingurinn hefur ekki lengur ávinning af henni eða þar til óásættanleg eituráhrif koma fram (sjá töflu 1 hér fyrir neðan).

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist má taka hann allt þar til 12 klukkustundir eru eftir fram að næsta skammti, til að halda áætlun um einn skammt á dag.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku Cotellic á sjúklingurinn ekki að taka annan skammt þann dag, heldur halda áfram meðferðinni eins og læknirinn hefur mælt fyrir um næsta dag.

Almennar skammtabreytingar

Ákvörðun um hvort minnka eigi skammta af öðru lyfinu eða báðum lyfjunum á að byggja á mati þess læknis sem ávísaði lyfinu á öryggi viðkomandi sjúklings og því hve vel hann þolir meðferðina. Breytingar skammta af Cotellic eru óháðar breytingum skammta af vemurafenibi.

Ef skömmtum er sleppt vegna eituráhrifa á ekki að bæta þá upp. Ef skammtar eru minnkaðir á ekki að auka þá aftur síðar.

Tafla 1 hér fyrir neðan sýnir almennar leiðbeiningar um breytingar skammta af Cotellic.

Tafla 1 Ráðlagðar breytingar á Cotellic skömmtum

Stig (CTC-AE)*	Ráðlögð skömmtun Cotellic
1. stig eða 2. stig (þolanlegt)	Ekki á að breyta skömmtum. Halda á áfram að taka 60 mg (3 töflur) af Cotellic einu sinni á dag
2. stig (ekki þolanlegt) eða 3./4. stig	
Fyrsta skipti sem aukaverkun kemur fram	Gera á hlé á meðferð þar til alvarleiki er orðinn ≤ 1. stigs og hefja þá meðferð á ný með 40 mg (2 töflum) einu sinni á dag
Annað skipti sem aukaverkun kemur fram	Gera á hlé á meðferð þar til alvarleiki er orðinn ≤ 1. stigs og hefja þá meðferð á ný með 20 mg (1 töflu) einu sinni á dag
Þriðja skipti sem aukaverkun kemur fram	Íhuga á að hætta meðferð fyrir fullt og allt

*Alvarleiki klínískra aukaverkana var stígaður samkvæmt Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna blæðinga

Atvik af alvarleikastigi 4 eða heilablæðing: Gera á hlé á meðferð með Cotellic. Hætta á meðferð með Cotellic fyrir fullt og allt ef blæðingar eru taldar vera af völdum Cotellic.

Atvik af alvarleikastigi 3: Gera á hlé á meðferð með Cotellic meðan á mati stendur til að forðast að hún hafi áhrif á atvikið. Engin gögn liggja fyrir um hve mikil áhrif breytingar á skömmtun Cotellic hafa á blæðingar. Leggja á klínískt mat til grundvallar ef íhugað er að hefja meðferð með Cotellic á ný. Hægt er að halda áfram gjöf vemurafenibs ef klínískt tilefni er til, þó gert sé hlé á meðferð með Cotellic.

Ráðleggingar um breytingar skammta vegna vanstarfsemi vinstri slegils

Íhuga á að hætta meðferð með Cotellic fyrir fullt og allt ef einkenni frá hjarta eru talin stafa af Cotellic og þau batna ekki eftir að hlé er gert á notkun lyfsins.

Tafla 2 Ráðlagðar breytingar skammta af Cotellic hjá sjúklingum þar sem útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) hefur minnkað frá upphafi meðferðar

Sjúklingur	LVEF gildi	Ráðlögð breyting skammts af Cotellic	LVEF gildi eftir hlé á meðferð	Ráðlagður dagskammtur af Cotellic
Án einkenna	≥50% (eða 40-49% og minnkun um <10% frá upphafi meðferðar)	Halda á áfram með sama skammt	N/A	N/A
	<40% (eða 40-49% og minnkun um ≥10% frá upphafi meðferðar)	Gera á hlé á meðferð í 2 vikur	Minnkun um < 10% frá upphafi meðferðar	Fyrsta skipti: 40 mg
				Annað skipti: 20 mg
				Þriðja skipti: hætta á meðferð fyrir fullt og allt
			< 40% (eða minnkun um ≥ 10% frá upphafi meðferðar)	Hætta á meðferð fyrir fullt og allt
Með einkennum	N/A	Gera á hlé á meðferð í 4 vikur	Án einkenna og minnkun um < 10% frá upphafi meðferðar	Fyrsta skipti: 40 mg
				Annað skipti: 20 mg
				Þriðja skipti: hætta á meðferð fyrir fullt og allt
			Án einkenna og < 40% (eða minnkun um ≥ 10% frá upphafi meðferðar)	Hætta á meðferð fyrir fullt og allt
			Með einkennum, óháð LVEF	Hætta á meðferð fyrir fullt og allt

N/A = Á ekki við (not applicable)

Hægt er að halda áfram meðferð með vemurafeníbi ef meðferð með Cotellic er breytt, ef klínískt tilefni er til.

Ráðleggingar um breytingar á skömmtum vegna rákvöðvalýsu og hækkaðs gildis kreatínínasa (CPK)

Rákvöðvalýsa og hækkun á gildi CPK með einkennum

Gera á hlé á meðferð með Cotellic. Ef rákvöðvalýsa og hækkun á gildi CPK með einkennum batna ekki innan 4 vikna á að hætta meðferð með Cotellic fyrir fullt og allt. Ef ástandið batnar um a.m.k. eitt alvarleikastig innan 4 vikna má hefja meðferð með Cotellic á ný með 20 mg minni skammti, ef klínískt tilefni er til. Fylgjast á vandlega með sjúklingum. Hægt er að halda áfram gjöf vemurafeníbs þó gerðar séu breytingar á meðferð með Cotellic.

Hækkun á gildi CPK án einkenna

Alvarleikastig 4: Gera á hlé á meðferð með Cotellic. Ef hækkun á gildi CPK batnar ekki í alvarleikastig ≤3 innan 4 vikna eftir að hlé er gert á skömmtun á að hætta meðferð með Cotellic fyrir fullt og allt. Ef ástandið batnar í alvarleikastig ≤3 innan 4 vikna má hefja meðferð með Cotellic á ný ef klínískt tilefni er til, með 20 mg minni skammti og með því að fylgjast vandlega með sjúklingnum. Hægt er að halda áfram gjöf vemurafeníbs, þó gerðar séu breytingar á meðferð með Cotellic.

Alvarleikastig ≤ 3 : Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum af Cotellic eftir að rákvöðvalýsa hefur verið útilokuð.

Ráðleggingar um breytingar skammta af Cotellic þegar lyfið er notað ásamt vemurafenibi

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Við óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa af stigi 1 eða 2 á að halda áfram að nota Cotellic og vemurafenib í ávísuðum skömmtum.

3. stig: Halda á áfram að nota Cotellic í ávísuðum skömmtum. Minnka má skammta af vemurafenibi eins og er klínískt viðeigandi. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir vemurafenib.

4. stig: Gera á hlé á meðferð með Cotellic og vemurafenibi. Ef óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa batna í stig ≤ 1 innan 4 vikna á að byrja aftur að nota Cotellic í skömmtum sem minnkaðir eru um 20 mg og vemurafenib í klínískt viðeigandi skömmtum, samkvæmt samantekt á eiginleikum þess lyfs.

Hætta á meðferð með Cotellic og vemurafenibi ef óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa batna ekki í stig ≤ 1 innan 4 vikna eða ef 4. stigs óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa koma fram á ný eftir að hafa batnað í fyrstu.

Ljónsnæmi

Bregðast á við ljónsnæmi á stigi ≤ 2 (þolanlegu) með stuðningsmeðferð.

Ljónsnæmi á stigi 2 (ekki þolanlegt) eða stigi ≥ 3 : Gera á hlé á meðferð með Cotellic og vemurafenibi þar til ástandið hefur batnað í stig ≤ 1 . Hefja má meðferð á ný án breytinga á skömmtum af Cotellic. Minnka á skammta af vemurafenibi eins og er klínískt viðeigandi, sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir vemurafenib.

Útbrot

Útbrot geta komið fram við meðferð með Cotellic eða vemurafenibi. Gera má tímabundið hlé á skömmtun Cotellic og/eða vemurafenibs og/eða minnka skammta eins og klínískt tilefni er til. Að auki:

Bregðast á við útbrotum á stigi ≤ 2 (þolanlegum) með stuðningsmeðferð. Halda má áfram meðferð með Cotellic án skammtabreytinga.

2. stigs (ekki þolanleg) eða ≥ 3 . stigs útbrot sem líkjast þrymlabólum (acneiform rash): Fylgja á almennum ráðleggingum um skammtabreytingar í töflu 1 fyrir Cotellic. Halda má áfram að nota vemurafenib þó meðferð með Cotellic sé breytt (ef klínískt tilefni er til).

2. stigs (ekki þolanleg) eða ≥ 3 . stigs útbrot sem ekki líkjast þrymlabólum eða dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash): Halda má áfram að nota Cotellic án skammtabreytinga ef klínískt tilefni er til. Gera má tímabundið hlé á skömmtun vemurafenibs og/eða minnka skammta, sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir vemurafenib.

Lenging QT-bils

Ef QTc verður lengra en 500 msek meðan á meðferð stendur er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir vemurafenib (kafla 4.2) varðandi breytingar á skömmtun vemurafenibs. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum af Cotellic þegar lyfið er tekið samtímis vemurafenibi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum ≥ 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Mjög lítið liggur fyrir af gögnum um notkun Cotellic handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og því er ekki hægt að útiloka að hún hafi áhrif. Gæta skal varúðar við notkun Cotellic handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi geta haft hækkuð gildi óbundins cobimetinibs í plasma í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Óeðlilegar niðurstöður geta komið fram í lifrarprófum hjá sjúklingum sem fá Cotellic og gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi af hvaða alvarleikastigi sem er (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem ekki eru af hvítum kynstofni

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cotellic hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cotellic hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Cotellic er til inntöku. Gleypa á töflurnar heilar með vatni. Töflurnar má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áður en byrjað er að nota Cotellic ásamt vemurafenibi verður að staðfesta með gilduðu prófi að æxli sjúklingsins sé með BRAF V600 stökkbreytinguna.

Cotellic ásamt vemurafenibi hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur hefur versnað meðan á fyrri meðferð með BRAF-hemli stóð

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga sem tóku Cotellic ásamt vemurafenibi eftir að sjúkdómurinn hafði versnað meðan á fyrri meðferð með BRAF-hemli stóð. Þessi gögn sýna að verkun samsettu lyfjameðferðarinnar er minni hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Því á að íhuga önnur meðferðarúrræði áður en samsettu meðferðinni er beitt hjá þessum sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með BRAF-hemli. Ekki hefur verið slegið föstu hver sé æskilegasta röð meðferðarúrræða hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur hefur versnað meðan á meðferð með BRAF-hemli stóð.

Cotellic ásamt vemurafenibi hjá sjúklingum með meinvörp í heila

Takmörkuð gögn sýna að öryggi samsettrar meðferðar með cobimetinibi og vemurafenibi hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600 stökkbreytingu, sem hefur dreift sér til heila, er í samræmi við þekkt öryggissnið Cotellic í samsettri meðferð með vemurafenibi. Ekki hefur verið lagt mat á verkun samsettrar meðferðar með Cotellic og vemurafenibi hjá þessum sjúklingum. Virkni Cotellic innan höfuðkúpu er ekki þekkt (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiri háttar blæðingar, geta komið fram (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir blæðingar, svo sem meinvörp í heila, og/eða hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem auka hættu á blæðingum (þ.m.t. lyf sem hamla virkni blóðflagna eða segavarnarlyf). Sjá upplýsingar um viðbrögð við blæðingum í kafla 4.2.

Vessandi sjónukvilli

Vart hefur orðið við vessandi sjónukvilla (serous retinopathy, vökvasöfnun milli laga í sjónhimnunni) hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með MEK-hemlum, þ.m.t. Cotellic (sjá kafla 4.8). Meirihluti tilvikanna var tilkynntur sem æðu- og sjónukvilli (chorioretinopathy) eða sjónulos.

Miðgildi tíma þar til vessandi sjónukvilli kom fyrst fram var 1 mánuður (á bilinu 0-9 mánuðir). Flest tilvik sem fram komu í klínískum rannsóknum gengu til baka, eða bötnuðu þannig að þau urðu 1. stigs og einkennalaus, ef gert var hlé á notkun lyfsins eða skammtar minnkaðir.

Meta á sjúklinga við hverja komu til læknisins með tilliti til einkenna nýrra eða versnandi sjóntruflana. Ef einkenni nýrra eða versnandi sjóntruflana greinast á að ráðleggja sjúklingum að leita til augnlæknis til skoðunar. Ef vessandi sjónukvilli greinist á að gera hlé á meðferð með Cotellic þar til sjónræn einkenni batna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs. Hægt er að bregðast við vessandi sjónukvilla með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Vanstarfsemi vinstri slegils

Tilkynnt hefur verið um minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) hjá sjúklingum sem fengu Cotellic (sjá kafla 4.8). Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram var 4 mánuðir (1-13 mánuðir).

Mæla á LVEF áður en meðferð er hafin til að ákvarða upphafsgildi, síðan aftur eftir fyrsta mánuð meðferðarinnar og a.m.k. á 3 mánaða fresti eða eftir því sem klínískt tilefni er til þar til meðferð er hætt. Bregðast má við minnkun LVEF frá upphafsgildi með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Mæla á LVEF eftir u.þ.b. 2 vikur, 4 vikur, 10 vikur og 16 vikur hjá öllum sjúklingum sem hefja aftur meðferð með minni skömmtum af Cotellic og síðan eins og klínískt tilefni er til.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með upphafsgildi LVEF annaðhvort undir gildandi lægri mörkum eðlilegra gilda eða undir 50%.

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Óeðlilegar niðurstöður geta komið fram í lifrarprófum þegar Cotellic er notað ásamt vemurafenibi eða þegar vemurafenib er notað eitt sér (sjá samantekt á eiginleikum vemurafenibs).

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, einkum aukning á gildum alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT) og alkalísks fosfatasa (ALP) hafa sést hjá sjúklingum sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með óeðlilegum lifrargildum með lifrarprófum áður en samsett meðferð er hafin og mánaðarlega meðan á henni stendur, eða oftast ef klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2).

Bregðast á við óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa af stigi 3 með því að gera hlé á meðferð með vemurafenibi eða minnka skammta. Bregðast á við óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa af stigi 4 með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð bæði með Cotellic og vemurafenibi (sjá kafla 4.2).

Rákvöðvalýsa og hækkað gildi kreatínínasa (CPK)

Tilkynnt hefur verið um rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem fengu Cotellic (sjá kafla 4.8).

Ef rákvöðvalýsa greinist á að gera hlé á meðferð með Cotellic og fylgjast með gildum CPK og öðrum einkennum þar til ástandið hefur batnað. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta eða hætta meðferð, eftir því hve alvarleg rákvöðvalýsan er (sjá kafla 4.2).

3. og 4. stigs hækkun á gildi CPK, þ.m.t. hækkun umfram upphafsgildi án einkenna, kom einnig fram hjá sjúklingum sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Miðgildi tíma þar til 3. eða 4. stigs hækkun á gildi CPK kom fyrst fram var 16 dagar (á bilinu 11 dagar til 10 mánuðir); miðgildi tíma þar til ástandið hafði batnað til fulls var 16 dagar (á bilinu 2 dagar til 15 mánuðir).

Mæla á CPK og kreatínín í sermi áður en meðferð er hafin til að ákvarða upphafsgildi og síðan einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur eða eftir því sem klínískt tilefni er til. Ef gildi CPK í sermi er hækkað á að aðgæta einkenna rákvöðvalýsu og aðrar orsakir. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð, eftir því hve alvarleg einkennin eða hækkun á gildi CPK eru (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Tilkynnt hefur verið um niðurgang af stigi 3 og alvarlegan niðurgang hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Cotellic. Bregðast á við niðurgangi með hægðastemmandi lyfjum og stuðningsmeðferð. Ef niðurgangur af stigi ≥ 3 kemur fram þrátt fyrir stuðningsmeðferð á að gera hlé á notkun Cotellic og vemurafenibs þar til niðurgangurinn hefur batnað í stig ≤ 1 . Ef niðurgangur af stigi ≥ 3 kemur fram á ný á að minnka skammta af Cotellic og vemurafenibi (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við önnur lyf: CYP3A hemlar

Forðast á notkun öflugra CYP3A hemla samtímis meðferð með Cotellic. Gæta skal varúðar ef miðlungi öflugur CYP3A hemill er gefinn samtímis Cotellic. Ef samhliðanotkun öflugs eða miðlungi öflugs CYP3A hemils er óhjákvæmileg á að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til öryggisþátta og breyta skömmtum ef klínískt tilefni er til (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Lenging QT-bils

Ef QTc verður lengra en 500 msek meðan á meðferð stendur er vísað í kafla 4.2 og 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir vemurafenib.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa og galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á cobimetinib

CYP3A hemlar

Cobimetinib er umbrotið af CYP3A og eykst AUC fyrir cobimetinib u.þ.b. 7-falt í návist öflugs CYP3A-hemils (ítrakónazóls) hjá heilbrigðum einstaklingum. Umfang milliverkunarinnar gæti verið minna hjá sjúklingum.

Öflugir CYP3A hemlar (sjá kafla 4.4.)

Forðast á að gefa öfluga CYP3A-hemla samtímis meðferð með cobimetinibi. Meðal öflugra CYP3A hemla eru ritonavír, cobicistat, telaprevír, lopinavír, ítrakónazól, vorikónazól, klaritrómycín, telitrómycín, posakónazól, nefazódon og greipaldinsafi (ekki tæmandi upptalning). Ef samhliðanotkun öflugs CYP3A hemils er óhjákvæmileg á að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til öryggisþátta. Séu öflugir CYP3A-hemlar notaðir í skamman tíma (7 daga eða skemur) á að íhuga að gera hlé á meðferð með cobimetinibi meðan hemillinn er notaður.

Miðlungi öflugir CYP3A hemlar (sjá kafla 4.4.)

Gæta skal varúðar ef cobimetinib er gefið samtímis miðlungi öflugum CYP3A hemlum. Meðal miðlungi öflugra CYP3A hemla eru amíódarón, erytrómycín, flúkónazól, míkónazól, diltíazem, verapamíl, delavirdín, amprenavír, fosamprenavír og imatinib (ekki tæmandi upptalning). Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til öryggisþátta þegar cobimetinib er gefið samtímis miðlungi öflugum CYP3A-hemlum.

Vægir CYP3A hemlar

Gefa má cobimetinib samtímis vægum CYP3A-hemlum án þess að breyta skömmtum.

CYP3A virkjar

Samtímis gjöf cobimetinibs og öflugra CYP3A-virkja hefur ekki verið metin í klínískri rannsókn, en líklegt er að útsetning fyrir cobimetinibi minnki. Því ætti að forðast samhliðanotkun miðlungi öflugra og öflugra CYP3A-virkja (t.d. karbamazepíns, rifampicíns, fenýtóíns eða jóhannesarjurtar). Íhuga á notkun annarra lyfja sem hafa lítil eða engin örvandi áhrif á CYP3A. Þar sem líklegt er að þéttni cobimetinibs minnki verulega þegar lyfið er gefið samtímis miðlungi öflugum eða öflugum CYP3A-virkjum gæti verkun þess á sjúklinginn verið skert.

P-glýkóprótein hemlar

Cobimetinib er hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp). Samhliðagjöf P-gp-hemla svo sem cíklósporíns eða verapamíls gæti hugsanlega aukið þéttni cobimetinibs í plasma.

Áhrif cobimetinib á önnur lyf

Hvarfefni fyrir CYP3A og CYP2D6

Klínísk rannsókn á milliverkunum hjá krabbameinssjúklingum sýndi að þéttni mídazólams (næmt hvarfefni fyrir CYP3A) og dextrómetorfans ((næmt hvarfefni fyrir CYP2D6) í plasma breyttist ekki í návist cobimetinibs.

Hvarfefni fyrir CYP1A2

Hugsanlegt er að cobimetinib sé virkir á CYP1A2 *in vitro* og geti þannig dregið úr útsetningu fyrir hvarfefnum þessa ensíms, t.d. teófyllíni. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á milliverkunum til að meta klíníska þýðingu þess.

Hvarfefni fyrir BCRP

In vitro er cobimetinib miðlungi öflugur hemill á BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Engar klínískar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar til að meta þetta og ekki er hægt að útiloka hamlandi verkun á BCRP í þörmum sem skiptir máli klínískt.

Önnur krabbameinslyf

Vemurafenib

Engar vísbendingar eru um klínískt marktækar milliverkanir milli cobimetinibs og vemurafenibs hjá sjúklingum með sortuæxli sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og því eru skammtabreytingar ekki ráðlagðar.

Áhrif cobimetinib á flutningsferla fyrir lyfjaefni

In vitro rannsóknir sýna að cobimetinib er ekki hvarfefni fyrir upptöku- og flutningskerfin OATP1B1, OATP1B3 og OCT1 í lifur, en hamlar þó starfsemi þeirra vægt. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir

Ráðleggja á konum á barneignaraldri að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir, svo sem smokk eða aðra sæðishindrandi aðferð (með sæðisdrepanni efni, ef hægt er) meðan á meðferð með Cotellic stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að henni er hætt.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun Cotellic á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt dauða fósturvísa og vanskapanir á meginæðum og höfuðkúpu hjá fósturum (sjá kafla 5.3). Ekki ætti að nota Cotellic á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og að undangengnu vandlegu mati á þörfum móðurinnar og áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort cobimetinib skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða meðferð með Cotellic therapy á að taka með hliðsjón af ávinningi af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinning af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif cobimetinibs á frjósemi hjá mönnum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á frjósemi hjá dýrum, en skaðleg áhrif á æxlunarfæri hafa komið fram (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þess er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cotellic hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sjóntruflanir hjá nokkrum sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að hvorki aka né stjórna vélum ef þeir finna fyrir sjóntruflunum eða öðrum aukaverkunum sem geta haft áhrif á færni þeirra.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi Cotellic í samsettri meðferð ásamt vemurafenibi hefur verið metið hjá 247 sjúklingum með langt gengið sortuæxli með BRAF V600 stökkbreytingunni í GO28141-rannsókninni. Miðgildi tíma þar til fyrstu aukaverkanir af stigi ≥ 3 komu fram var 0,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en 0,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi.

Öryggi Cotellic í samsettri meðferð ásamt vemurafenibi hefur einnig verið metið hjá 129 sjúklingum með langt gengið sortuæxli með BRAF V600 stökkbreytingunni í NO25395-rannsókninni. Öryggissnið í NO25395-rannsókninni var í samræmi við það sem sást í GO28141-rannsókninni.

Í GO28141 rannsókninni voru algengustu aukaverkanirnar ($>20\%$) sem komu fram með hærri tíðni hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi, niðurgangur, útbrot, ógleði, hiti, ljósnæmisviðbrögð, hækkað gildi alanín amínótransferasi, hækkað gildi aspartate amínótransferasi, hækkað gildi kreatínínasa í blóði og uppköst. Algengustu aukaverkanir ($>20\%$) sem komu fram með hærri tíðni í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi voru liðverkir, hárlos og siggmein. Preyta kom fram með svipaðri tíðni hjá báðum hópum.

Vinsamlegast lesið SmPC fyrir vemurafenib fyrir tæmandi upptalningu allra aukaverkana sem tengjast meðferð með vemurafenibi.

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingar um aukaverkanir eru byggðar á niðurstöðum úr fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (GO28141), þar sem mat var lagt á öryggi og verkun Cotellic í samsettri meðferð ásamt vemurafenibi, borið saman við vemurafenib eitt sér, hjá sjúklingum með sortuæxli sem voru óskurðtæk en staðbundið langt gengin (stig IIIc) eða með meinvörpum (stig IV) og jákvæð fyrir BRAF V600 stökkbreytingunni, en höfðu ekki áður fengið meðferð.

Tíðni aukaverkana er byggð á öryggisgreiningu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með cobimetinib ásamt vemurafenib með miðgildi eftirfylgni sem var 11,2 mánuðir (gagnasnið tekið 19. september 2014 (data cut-off date)).

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með sortuæxli eru taldar upp hér fyrir neðan eftir MedDRA líffæraflokkum, tíðni og alvarleika. Eftirtaldir tíðniflokkar eru notaðir:

Mjög algengar $\geq 1/10$

Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar $\geq 1/1,000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$

Koma örsjaldan fyrir $< 1/10,000$

Í töflu 3 eru taldar upp aukaverkanir sem taldar voru tengjast notkun Cotellic. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst innan hvers tíðniflokks og við mat á eitúráhrifum í GO28141-rannsókninni voru þær skráðar samkvæmt sameiginlegum viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir eitúráhrif (NCI-CTCAE v 4.0, common toxicity criteria).

Tafla 3 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi í rannsókninni GO28141[^]

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Grunnfrumukrabbamein, flöguþekjukrabbamein í húð**, hyrnifrumuæxli**	
Blóð og eitlar	Blóðleysi		
Efnaskipti og næring		Ofþornun, of lítil þéttni fosfats í blóði, of lítil þéttni natríums í blóði, of lág blóðsykurgildi	
Augu	Vessandi sjónukvilli ^a , þokusjón	Sjónskerðing	
Æðar	Háþrýstingur, blæðing*		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Lungnabólga (pneumonitis)	
Meltingarfæri	Niðurgangur, ógleði, uppköst, munnbólga		
Húð og undirhúð	Ljósnaemi ^b , útbrot, dröfnuörðuútbrot, húðbólga sem líkist þrymlabólum, siggmein**, kláði ^c , húðþurrkur ^c		
Stoðkerfi og bandvefur			Rákvöðvalýsa****
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, kuldahrollur, bjúgur í útlimum ^c		
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi CPK í blóði, hækkað gildi ALAT í blóði, hækkað gildi ASAT í blóði, hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa (GGT) í blóði, hækkað gildi alkalísks fosfatasa (ALP) í blóði	Minnkað útfallsbrot, hækkað gildi gallrauða í blóði	

[^] Gagnasnið tekið 19. september 2014

* Sjá málsgreinina Blæðing í kaflanum „Lýsing valinna aukaverkana“

** Sjá málsgreinina *Flöguþekjukrabbamein í húð, hyrnifrumuæxli (keratoacanthoma)* og sigg í kaflanum „Lýsing valinna aukaverkana“

*** Sjá málsgreinina *Rákvöðvalýsa* í kaflanum „Lýsing valinna aukaverkana“

^a tekur bæði til æðu- og sjónukvilla og tilvik sjónuloss sem benda til vessandi sjónukvilla (sjá kafla 4.4)

^b sameinuð tala sem tekur til tilkynninga um ljósnæmisviðbrögð, sólbruna, sólarexem (solar dermatitis) og teygjuvefshnignun (actinic elastosis)

^c aukaverkanir sem komu fram í rannsókn á einlyfjameðferð með cobimetinibi (ML29733; bandarísk rannsókn). Hins vegar var einnig tilkynnt um þessar aukaverkanir við samhliðanotkun cobimetinibs og vemurafenibs í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli sem var óskurðtækt eða með meinvörpum.

Lýsing valinna aukaverkana

Blæðing

Oftar var tilkynnt um blæðingu hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi (allar gerðir og öll alvarleikastig: 13% borið saman við 7%). Miðgildi tímalengdar fram að fyrsta tilviki var 6,1 mánuður hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi.

Meirihluti tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2 og ekki alvarlegur. Flest tilvik gengu til baka án breytinga á skömmtum af Cotellic. Tilkynnt hefur verið um meiri háttar blæðingar (þ.m.t. innankúpublæðingar og blæðingar frá meltingarvegi) eftir markaðssetningu lyfsins. Hætta á blæðingum gæti aukist við samhliðanotkun lyfja sem hamla virkni blóðflagna eða segavarnarlyfja. Ef blæðingar verða á að bregðast við þeim eins og klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Rákvöðvalýsa

Tilkynnt hefur verið um rákvöðvalýsu eftir markaðssetningu lyfsins. Ef einkenni rákvöðvalýsu koma fram þarf að leggja vandlegt klínískt mat á stöðuna og beita viðeigandi meðferð, ásamt því að breyta skömmtum af Cotellic eða hætta meðferðinni, eftir því hve alvarleg aukaverkunin er (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ljósnæmi

Ljósnæmi hefur sést með hærri tíðni hjá þeim hópi sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt vemurafenibi (47% borið saman við 35%). Meirihluti tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2, tilvik af alvarleikastigi ≥ 3 komu fram hjá 4% sjúklinga sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi en 0% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt vemurafenibi.

Ekkert augljóst mynstur sást varðandi hvenær tilvik af alvarleikastigi ≥ 3 komu fram. Tilvik ljósnæmis af alvarleikastigi ≥ 3 hjá þeim sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi voru meðhöndluð með útvortis lyfjum ásamt því að gera hlé á skömmtun bæði cobimetinibs og vemurafenibs (sjá kafla 4.2).

Engin merki um ljósnæmi komu fram þegar Cotellic var notað eitt sér.

Flöguþekjukrabbamein í húð, hyrnifrumuæxli (keratoacanthoma) og siggmein

Tilkynnt hefur verið um flöguþekjukrabbamein í húð með lægri tíðni hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt vemurafenibi (tilvik af öllum stigum: 3% borið saman við 13%). Tilkynnt hefur verið um hyrnifrumuæxli með lægri tíðni hjá þeim sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi (tilvik af öllum stigum: 2% borið saman við 9%). Tilkynnt hefur verið um siggmein með lægri tíðni hjá þeim sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt vemurafenibi (tilvik af öllum stigum: 11% borið saman við 30%).

Vessandi sjónukvilla

Tilkynnt hefur verið um vessandi sjónukvilla hjá sjúklingum sem fengu Cotellic (sjá kafla 4.4.) Sjúklingum er ráðlagt að leita til augnlæknis til skoðunar ef sjóntruflanir koma fram eða versna. Bregðast má við alvarlegum vessandi sjónukvilla með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Vanstarfsemi vinstri slegils

Tilkynnt hefur verið um lækkun á LVEF frá upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem fengu Cotellic (sjá kafla 4.4.). Mæla á LVEF áður en meðferð er hafin til að ákvarða upphafsgildi, síðan aftur eftir fyrsta mánuð meðferðarinnar og a.m.k. á 3 mánaða fresti eða eftir því sem klínískt tilefni er til þar til meðferð er hætt. Bregðast má við minnkun LVEF frá upphafsgildi með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, einkum í mælingum á ALAT, ASAT og alkalískum fosfatasa, hafa sést hjá sjúklingum sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi (sjá kafla 4.4.). Mæla á lifrargildi áður en samsett meðferð er hafin og mánaðarlega meðan á henni stendur, eða oftast ef klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2).

Hækkað gildi kreatínínasa í blóði

Einkennalaus hækkun á gildi kreatínínasa (CPK) í blóði sást með hærri tíðni hjá þeim sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt vemurafenibi í GO28141-rannsókninni (sjá kafla 4.2 og 4.4). Eitt tilvik rákvöðvalýsu sást í hvorum meðferðarhóp rannsóknarinnar, með samtímis hækkun á gildi CPK.

Tafla 4 sýnir tíðni óeðlilegra niðurstaðna lifrarprófa og hækkunar á gildi kreatínínasa, bæði af öllum alvarleikastigum og af stigi 3-4.

Tafla 4 Lifrarstarfsemi og aðrar rannsóknarniðurstöður í III. stigs rannsókninni GO28141

Breytingar á mæligildum frá rannsóknarstofum	Cobimetinib ásamt vemurafenibi (n = 247) (%)		Lyfleysa ásamt vemurafenibi (n = 246) (%)	
	Öll stig	Stig 3-4	Öll stig	Stig 3-4
Lifrarpróf				
Hækkað gildi ALP	69	7	55	3
Hækkað gildi ALAT	67	11	54	5
Hækkað gildi ASAT	71	7	43	2
Hækkað gildi GGT	62	20	59	17
Hækkað gildi gallrauða í blóði	33	2	43	1
Aðrar óeðlilegar rannsóknarniðurstöður				
Hækkað gildi CPK í blóði	70	12	14	<1

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í III. stigs rannsókninni á notkun Cotellic ásamt vemurafenibi hjá sjúklingum með sortuæxli sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (n=247), voru 183 sjúklingar (74%) <65 ára og 44 sjúklingar (18%) 65-74 ára, 16 sjúklingar (6%) 75-84 ára og 4 sjúklingar (2%) ≥85 ára. Hlutfall sjúklinga sem fann fyrir aukaverkunum var svipað hjá sjúklingum <65 ára og sjúklingum ≥65 ára. Sjúklingar ≥65 ára voru líklegri til að fá alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til þess að notkun cobimetinibs var hætt en sjúklingar <65 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt að fullu fram á öryggi við notkun Cotellic handa börnum og unglingum. Mat var lagt á öryggi við notkun Cotellic í fjölsetra, opinni rannsókn með skammtaaukningu hjá 55 börnum á

aldinum 2 til 17 ára með föst æxli. Öryggissnið Cotellic hjá þessum sjúklingum var í samræmi við það sem sést hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki ráðlagt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Mjög lítið liggur fyrir af gögnum um notkun Cotellic handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun Cotellic handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Engin reynsla er af ofskömmtn í klínískum rannsóknum hjá mönnum. Ef grunur leikur á um ofskömmtn á að hætta notkun cobimetinibs og hefja stuðningsmeðferð. Ekki er til neitt sértækt móteitur við ofskömmtn cobimetinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur:L01EE02.

Verkunarháttur

Cobimetinib er afturkræfur, sértækur fjarhrifahemill (allosteric inhibitor) til inntöku, sem hindrar MAPK- boðkerfið (mitogen-activated protein kinase) með því að hafa áhrif á MEK-ensímin (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase) MEK1 og MEK2, sem leiðir til hömlunar á fosfórýlingu ERK-ensímanna (extracellular signal-related kinase) ERK1 og ERK2. Cobimetinib hamlar því frumufjölgun sem örvuð er af MAPK boðkerfinu með því að hindra MEK1/2 skref boðkerfisins.

Í forklínískum líkönum hefur verið sýnt fram á að með samsettri meðferð með cobimetinibi og vemurafenibi, sem beinist bæði að stökkbreyttum BRAF V600 próteinum og MEK próteinum í sortuæxlisfrumum, hindra lyfin í sameiningu endurvirkjun MAPK boðkerfisins með því að hafa áhrif á MEK1/2, sem leiðir til öflugri hömlunar innanfrumuboðkerfa og minni fjölgun krabbameinsfrumna.

Verkun og öryggi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og engin gögn liggja fyrir um verkun Cotellic við notkun ásamt vemurafenibi hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi. Engin gögn liggja fyrir um slíka notkun handa sjúklingum með illkynja sortuæxli annars staðar en í húð (non-cutaneous malignant melanoma).

GO28141 rannsóknin (coBRIM)

GO28141 er fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var til að leggja mat á öryggi og verkun Cotellic í samsettri meðferð ásamt vemurafenibi, í samanburði við vemurafenib ásamt lyfleysu, hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með sortuæxli sem er með BRAF V600 stökkbreytinguna og er staðbundið og langt gengið en óskurðtækt (stig IIIc) eða með meinvörpum (stig IV).

Eingöngu sjúklingar með ECOG færnistuðul 0 eða 1 voru teknir inn í GO28141-rannsóknina. Sjúklingar með ECOG færnistuðul 2 eða hærri voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Eftir staðfestingu á því að BRAF V600 stökkbreytingin sé til staðar með cobas® 4800 BRAF V600 stökkbreytingarprófinu var 495 áður ómeðhöndluðum sjúklingum með staðbundið og langt gengið en óskurðtækt sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum slembiraðað til að fá annaðhvort:

- Lyfleysu einu sinni á dag á dögum 1-21 í hverri 28 daga meðferðarlotu ásamt 960 mg af vemurafenibi tvisvar á dag á dögum 1-28, eða
- Cotellic 60 mg einu sinni á dag á dögum 1-21 í hverri 28 daga meðferðarlotu ásamt 960 mg af vemurafenibi tvisvar á dag á dögum 1-28

Lifun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival, PFS) að mati rannsakanda var aðalendapunkturinn. Viðbótarendapunktur varðandi verkun voru meðal annars heildarlifun (overall survival, OS), hlutlæg svörunartíðni (objective response rate), lengd svörunar (duration of response, DoR) að mati rannsakanda og PFS að mati óháðrar matsnefndar.

Meðal lykileinkenna við upphaf rannsóknar voru: 58% sjúklinga voru karlkyns, miðgildi aldurs var 55 ár (á bilinu 23 til 88 ára), 60% voru með sortuæxli með meinvörpum á stigi M1c og hlutfall sjúklinga með hækkað gildi LDH var 46,3% í hópnum sem fékk cobimetinib ásamt vemurafenibi en 43,0% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi.

Í GO28141-rannsókninni tóku þátt 89 sjúklingar (18,1%) á aldrinum 65-74 ára, 38 sjúklingar (7,7%) á aldrinum 75-84 ára og 5 sjúklingar (1,0%) 85 ára og eldri.

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5 Niðurstöður varðandi verkun úr GO28141 rannsókninni (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Lyfleysa + vemurafenib N=248
<u>Aðalmælibreyta^{a, f}</u>		
<u>Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)</u>		
Miðgildi (mánuðir) (95 % öryggismörk)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Helstu viðbótarendapunktur^{a, f}</u>		
<u>Heildarlifun (OS)^g</u>		
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) ^b	0,70 (95% öryggismörk: 0,55; 0,90) (p-gildi = 0,0050 ^e)	
<u>Hlutlæg svörunartíðni (ORR)</u>	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95% öryggismörk) fyrir hlutlæga svörunartíðni ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Munur á hlutlægri svörunartíðni % (95% öryggismörk) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
<u>Besta heildarsvörun (BOR)</u>		
Alger svörun	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Hlutasvörun	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stöðugur sjúkdómur	44 (17,8%)	92 (37,1%)
<u>Lengd svörunar (DoR)</u>		
Miðgildi lengdar svörunar (mánuðir) (95% öryggismörk) fyrir miðgildi	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = ekki hægt að meta

^a Metið og staðfest af rannsakanda (investigator, INV) með RECIST v1.1

^b Lagskipt greining, eftir landfræðilegum svæðum og flokkun meinvarpa (sjúkdómsstig)

^c Með aðferð Clopper-Pearson

^d Með aðferð Hauck-Anderson

^e P-gildi fyrir heildarlifun (0,0050) fór yfir fyrirfram skilgreind mörk (p-gildi <0,0499)

^f Gagnasnið fyrir þessa uppfærðu PFS greiningu og viðbótarendapunktana ORR, BOR og DoR var tekið 16. janúar 2015. Miðgildi eftirfylgni var 14,2 mánuðir.

^g Gagnasnið fyrir greiningu á endanlegri heildarlifun var tekið 28. ágúst 2015 og miðgildi eftirfylgni var 18,5 mánuðir.

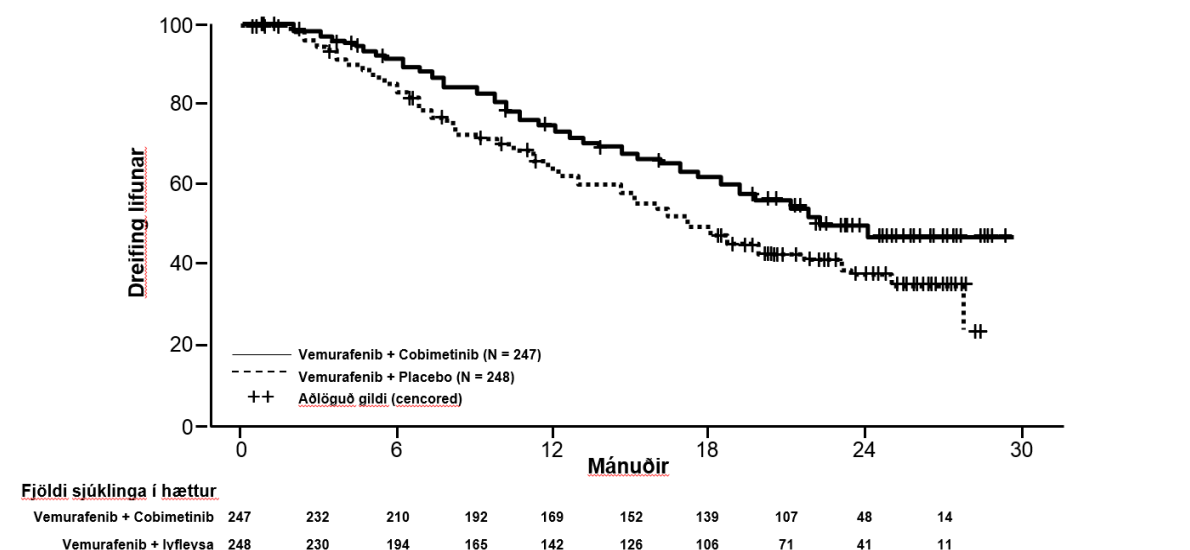
Frumgreining á gögnum úr GO28141 rannsókninni var gerð á gagnasniði sem tekið var 9. maí 2014. Marktækur ávinningur sást á aðalendapunktinum, lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda, hjá sjúklingum sem fengu Cotellic ásamt vemurafenibi, samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt vemurafenibi (áhættuhlutfall 0,51 (0,39; 0,68); p-gildi <0,0001).

Áætlað miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda var 9,9 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en 6,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi. Áætlað miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar var 11,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en 6,0 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi (áhættuhlutfall 0,60 (0,45; 0,79); p-gildi = 0,0003). Hlutlæg svörunartíðni (ORR) var 67,6% hjá hópnum sem fékk Cotellic ásamt vemurafenibi en 44,8% hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenibi. Mismunur á heildarsvörun var 22,9% (p-gildi <0,0001).

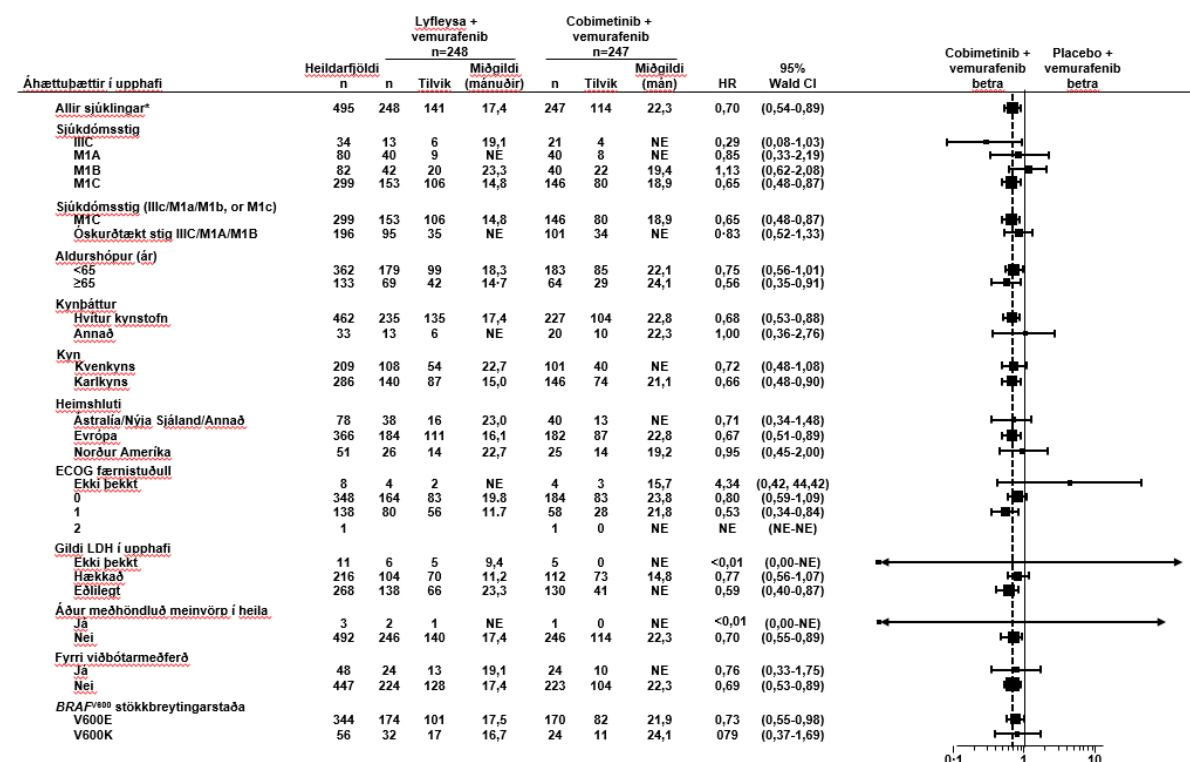
Gagnasnið var tekið 28. ágúst 2015 í lokagreiningu á heildarlifun í rannsókn GO28141. Marktækt lengri heildarlifun kom fram hjá sjúklingum í hópi sem fékk Cotellic ásamt vemurafenib í samanburði við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenib (mynd 1). Mat á 1 árs (75%) heildarlifun og 2 ára

(48%) heildarlífur fyrir hópinn sem fékk Cotellic ásamt vemurafenib var herra en mat heildarlífunar fyrir hópinn sem fékk lyfleysu ásamt vemurafenib (64% fyrir 1 ár og 38% fyrir 2 ár).

Mynd 1 Kaplan-Meier graf fyrir endanlega heildarlífur – þýði sem ætlunin var að meðhöndla (28. ágúst 2015 (cut-off date))



Mynd 2: Forest graf fyrir áhættuhlutfall í greiningu á endanlegri heildarlífur hjá undirhópum sjúklinga – þýði sem ætlunin var að meðhöndla (28. ágúst 2015 (cut-off date))



Almennt heilsufarsástand/heilsutengd lífsgæði tilkynnt af sjúklingi voru mæld með EORTC Core 30 (QLQ-C30) spurningalistanum um lífsgæði. Gildi fyrir öll starfræn kerfi og flest einkenni (minnkuð matarlyst, hægðatregða, ógleði og uppköst, mæði, verkur, þreyta) sýndi að meðalbreyting frá upphafsgildi var svipuð í báðum meðferðarhópum og enginn munur sást sem hafði klínískt marktæka þýðingu (öll gildi voru ≤ 10 stiga breyting frá upphafsgildi).

NO25395 rannsóknin (BRIM7)

Verkun Cotellic var metin í NO25395-rannsókninni, sem var á stigi Ib, en hún var hönnuð til að meta öryggi, þolun, lyfjahvörf og verkun Cotellic þegar lyfinu var bætt við meðferð með vemurafenibi hjá sjúklingum með sortuæxli sem var með BRAF V600 stökkbreytinguna (greind með cobas® 4800 BRAF V600 stökkbreytingarprófinu) og var óskurðtækt eða með meinvörpum.

Alls voru 129 sjúklingar meðhöndlaðir með Cotellic og vemurafenibi í rannsókninni: 63 höfðu ekki áður fengið meðferð sem byggðist á hömlun BRAF og hjá 66 sjúklingum hafði sjúkdómurinn áður versnað meðan þeir fengu meðferð með vemurafenibi. Meðal þeirra 63 sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð sem byggðist á hömlun BRAF höfðu 20 sjúklingar áður fengið almenna meðferð við langt gengnu sortuæxli, hjá meirihluta þeirra (80%) var það meðferð sem beindist að ónæmiskerfinu (immunotherapy).

Niðurstöður úr NO25395-rannsókninni varðandi sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð sem byggðist á hömlun BRAF voru yfirleitt í samræmi við niðurstöður úr GO28141-rannsókninni. Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð sem byggðist á hömlun BRAF (n=63) náðu 87% hlutlægi svörunartíðni, þ.m.t. alger svörun hjá 16% sjúklinga. Miðgildi lengdar svörunar var 14,3 mánuðir. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð sem byggðist á hömlun BRAF var 13,8 mánuðir og var miðgildi lengdar eftirfylgni 20,6 mánuðir.

Meðal sjúklinga þar sem sjúkdómur hafði versnað meðan þeir tóku vemurafenib (n=66) var hlutlæg svörunartíðni 15%. Miðgildi lengdar svörunar var 6,8 mánuðir. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur hafði versnað meðan þeir tóku vemurafenib var 2,8 mánuðir, miðgildi eftirfylgni var 8,1 mánuður.

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð sem byggðist á hömlun BRAF var miðgildi heildarlifunar 28,5 mánuðir (95% öryggismörk: 23,3-34,6). Hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur hafði versnað meðan þeir fengu meðferð sem byggðist á hömlun BRAF var miðgildi heildarlifunar 8,4 mánuðir (95 % öryggismörk: 6,7-11,1).

Börn

Fjölsetra, opin I/II. stigs rannsókn með skammtaaukningu var gerð hjá sjúklingum á barnsaldri (< 18 ára, n=55) til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf Cotellic. Í rannsókninni tóku þátt sjúklingar á barnsaldri með föst æxli, með staðfesta eða hugsanlega virkjun á RAS/RAF/MEK/ERK ferlum, þar sem venjuleg meðferð hafði reynst árangurslaus eða þóldist ekki og þar sem engin hefðbundin, læknanandi meðferðarúræði voru tiltæk. Sjúklingar fengu allt að 60 mg af Cotellic til inntöku einu sinni á dag á dögum 1-21 í hverri 28 daga meðferðarlotu. Heildarsvörunartíðni var lítil, einungis hlutasvörun hjá 2 sjúklingum (3,6%).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku 60 mg skammts hjá krabbameinssjúklingum var frásög cobimetinibs miðlungi hratt og var miðgildi T_{max} 2,4 klst. Meðaltal C_{max} við jafnvægi var 273 ng/ml og meðaltal AUC_{0-24} við jafnvægi var 4.340 ng.klst/ml. Meðaltal uppsöfnunarhlutfalls við jafnvægi var u.þ.b. 2,4-falt. Lyfjahvörf cobimetinibs eru línuleg á skammtabilinu ~3,5 mg til 100 mg.

Algert aðgengi cobimetinibs hjá heilbrigðum einstaklingum var 45,9% (90% öryggismörk: 39,7%; 53,1%). Rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum var gerð hjá heilbrigðum einstaklingum og sýndi hún að cobimetinib var brotið niður í miklum mæli og skilið út í hægðum. Hlutfall frásogaðs lyfs (fraction absorbed) var ~88%, sem bendir til mikils frásogs og umbrots við fyrstu ferð gegnum lifur.

Þegar heilbrigðum einstaklingum var gefið cobimetinib voru lyfjahvörf óbreytt hvort sem lyfið var gefið á mettan maga (eftir fituríka máltíð) eða fastandi maga. Þar sem fæða breytir ekki lyfjahvörfum cobimetinibs má gefa lyfið með eða án fæðu.

Dreifing

Cobimetinib er 94,8% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Ekki sást hlutfallslega aukin binding við rauð blóðkorn (hlutfall milli bindingar í blóð og í plasma var 0,93).

Dreifingarrúmmál var 1.050 l hjá heilbrigðum einstaklingi sem gefinn var 2 mg skammtur í æð. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er sýnilegt dreifingarrúmmál hjá krabbameinssjúklingum 806 l.

Cobimetinib er hvarfefni fyrir P-gp *in vitro*. Flutningur þess yfir blóð-heila þröskuld er óþekktur.

Umbrot

Oxun fyrir tilstilli CYP3A og glúkúrónídering fyrir tilstilli UGT2B7 virðast vera helstu umbrotsleiðir cobimetinibs. Óbreytt cobimetinib er það efni sem mest finnst af í plasma. Í plasma sást hvorki oxuð umbrotsefni sem námu meira en 10% af heildargeislavirkni í blóðrás né nein umbrotsefni sem eru sértæk fyrir menn. Óbreytt lyf í hægðum var 6,6% af gefnum skammti og óbreytt lyf í þvagi 1,6% af gefnum skammti, sem bendir til þess að cobimetinib sé aðallega brotið niður en aðeins að litlu leyti skilið út um nýru. *In vitro* gögn benda til þess að cobimetinib sé ekki hemill á virkni OAT1, OAT3 eða OCT2.

Brotthvarf

Eiginleikar cobimetinibs og umbrotsefna þess voru greindir í rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum, sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum. Að meðaltali endurheimtust 94% skammtsins innan 17 daga. Cobimetinib var brotið niður í miklum mæli og skilið út í hægðum.

Eftir gjöf 2 mg skammts af cobimetinibi í æð var meðalúthreinsun úr plasma (CL) 10,7 l/klst. Meðalgildi sýnilegrar úthreinsunar (apparent CL) eftir inntöku 60 mg skammts hjá krabbameinssjúklingum var 13,8 l/klst. Meðalhelmingunartími brotthvarfs eftir inntöku cobimetinibs var 43,6 klst (á bilinu 23,1 til 69,6 klst). Það getur því tekið allt að 2 vikur eftir að meðferð er hætt að fjarlægja cobimetinib algerlega úr blóðrásinni.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafa kyn, kynþáttur, þjóðerni, upphaflegur ECOG færnistuðull eða væg eða miðlungi alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi engin áhrif á lyfjahvörf cobimetinibs. Í ljós kom að aldur við upphaf meðferðar eru tölfræðilega marktæk skýribreyta fyrir úthreinsun cobimetinibs og líkamsþyngd við upphaf meðferðar er tölfræðilega marktæk skýribreyta fyrir dreifingarrúmmál cobimetinibs. Næmisgreiningar benda þó til að hvorug þessara skýribreyta hafi klínískt marktæk áhrif á útsetningu við jafnvægi.

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum, sem 210 konur og 277 karlar tóku þátt í, bendir til þess að kyn hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir cobimetinibi.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum, sem 133 sjúklingar ≥ 65 ára tóku þátt í, bendir til þess að aldur hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir cobimetinibi.

Skert nýrnastarfsemi

Forklínísk gögn og rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum benda til þess að cobimetinib sé aðallega brotið niður en aðeins að litlu leyti skilið út um nýru. Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum, sem byggði á gögnum frá 151 sjúklingi með vægt skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins (CRCL) 60 til undir 90 ml/mín), 48 sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CRCL 30 til undir 60 ml/mín) og 286 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CRCL 90 ml/mín eða meiri), sýndi að CRCL hafði engin áhrif sem máli skiptu á útsetningu fyrir cobimetinibi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hefur væg eða miðlungi alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi ekki áhrif á útsetningu fyrir cobimetinibi. Mjög lítil gögn liggja fyrir um notkun Cotellic hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf cobimetinibs voru rannsökuð hjá 6 sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child Pugh A), 6 sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh B), 6 sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh C) og 10 heilbrigðum einstaklingum. Altæk heildarútsetning eftir stakan skammt af cobimetinibi var svipuð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi og hjá heilbrigðum einstaklingum, en hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi var heildarútsetning fyrir cobimetinibi minni (hlutfall margfeldismeðaltals $AUC_{0-\infty}$ miðað við heilbrigða einstaklinga var 0,69); það er þó ekki talið skipta máli klínískt. Útsetning fyrir óbundnu cobimetinibi er svipuð milli einstaklinga með væga og miðlungs skerta lifrastarfsemi og einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi en einstaklingar með alvarlega skerta lifrastarfsemi voru um það bil tvöfalt meira útsettir (sjá kafla 4.2).

Börn

Hámarksskammtur sem þoldist hjá börnum með krabbamein var 0,8 mg/kg/dag ef töflur voru teknar, en 1,0 mg/kg/dag ef mixtúran var tekin. Margfeldismeðaltöl (CV%) útsetningar við jafnvægi hjá börnum sem fengu hámarksskammt sem þoldist, 1,0 mg/kg (mixtúra), voru $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5%) og $AUC_{0-24,ss}$ 1.862 ng.klsl/ml (87,0%), sem eru u.þ.b. 50% lægri gildi en hjá fullorðnum sjúklingum sem fá 60 mg einu sinni á dag.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum cobimetinibs. Hefðbundnar rannsóknir á eitiráhrifum á erfðaeefni voru neikvæðar.

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum cobimetinibs á frjósemi hjá dýrum. Í rannsóknum á eituréhrifum sáust hrörnunarbreytingar í æxlunarvefjum, þ.m.t. aukinn stýrður frumudauði/drep í gulbúum og í þekjufrumum í sáðblöðru (seminal vesicle), eistalyppum og leggöngum hjá rottum og í þekjufrumum í eistalyppum hjá hundum. Klínísk þýðing þessa er ekki þekkt.

Þegar þunguðum rottum var gefið cobimetinib olli það dauða fósturvísa og vansköpun meginæða og höfuðkúpu hjá fósturum við útsetningu sem er svipuð útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta.

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif þess að gefa cobimetinib ásamt vemurafenibi á hjarta og æðar *in vivo*. *In vitro* olli cobimetinib miðlungi mikilli hömlun á hERG jónagöngum (IC_{50} = 0,5 μ M [266 ng/ml]), sem er u.þ.b. 18-falt meira en hámarksþéttni í plasma (C_{max}) við 60 mg skammtinn sem til stendur að markaðssetja (óbundið C_{max} = 14 ng/ml [0,03 μ M]).

Rannsóknir á eituréhrifum hjá rottum og hundum leiddu í ljós hrörnunarbreytingar, sem yfirleitt voru afturkræfar, í beinmerg, meltingarvegi, húð, hóstarkirtli, nýrnahettum, lifur, milta, eitlum, nýrum,

hjarta, eggjastokkum og leggöngum, við útsetningu í plasma sem var minni en sú sem þarf til að hafa klínísk áhrif. Meðal skammtatakmarkandi eiturráhrifa voru sáramyndun á húð, vessandi yfirborð og siggmein (acanthosis) hjá rottum og langvinn virk bólga og hrörnun í vélinda í tengslum við misalvarlegan maga- og garnaðkvilla (gastroenteropathy) hjá hundum.

Í rannsókn á eiturráhrifum endurtekinna skammta hjá ungum rottum var almenn útsetning fyrir cobimetinibi 2- til 11-falt meiri á degi 10 eftir fæðingu en á degi 38 eftir fæðingu, þegar útsetning var svipuð og hjá fullorðnum rottum. Hjá ungum rottum leiddi gjöf cobimetinibs til svipaðra breytinga og sáust í lykilrannsókni á eiturráhrifum hjá fullorðnum dýrum, þ.m.t. afturkræfar hrönnunarbreytingar í hóstarkirtli og lifur, minnkuð þyngd milta og skjaldkirtils/kalkkirtla, hækkuð gildi fosfórs og gallrauða, aukinn massi rauðra blóðkorna og lækkuð gildi þríglýseríða. Dauðsföll komu fyrir hjá ungum dýrum við skammta (3 mg/kg) sem ekki leiddu til dauðsfalla hjá fullorðnum dýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríum croscarmellósi (E468)

Magnesíum sterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývinýl alkóhól

Títantvíoxíð (E171)

Macrogol 3350

Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ PVC/PVDC þynna með 21 töflu. Hver pakkning inniheldur 63 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1048/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Cotellic 20 mg filmuhúðaðar töflur
cobimetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cobimetinib hemifúmarat sem jafngildir 20 mg af cobimetinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Töflurnar innihalda laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

63 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1048/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

cotellic

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Cotellic 20 mg filmhúðaðar töflur
cobimetinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche (lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cotellic 20 mg filmuhúðaðar töflur cobimetinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cotellic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cotellic
3. Hvernig nota á Cotellic
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cotellic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cotellic og við hverju það er notað

Hvað er Cotellic?

Cotellic er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið cobimetinib.

Við hverju er Cotellic notað?

Cotellic er notað til meðferðar fullorðinna sjúklinga við tegund húðkrabbameins sem nefnist sortuæxli (melanoma), sem hefur dreifst til annarra líkamshluta eða sem ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

- Lyfið er notað ásamt öðru krabbameinslyfi sem nefnist vemurafenib.
- Eingöngu er hægt að nota lyfið handa sjúklingum þar sem æxlið er með stökkbreytingu í próteini sem nefnist „BRAF“. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn rannsaka hvort þú ert með þessa stökkbreytingu. Þessi breyting gæti hafa leitt til þess að sortuæxlið myndaðist.

Hvernig verkar Cotellic?

Cotellic verkar á prótein sem nefnist „MEK“ og gegnir mikilvægu hlutverki við að halda vexti krabbameinsfrumna í skefjum. Þegar Cotellic er notað ásamt vemurafenibi (sem verkar á breytt „BRAF“ prótein) hægir það frekar á eða stöðvar vöxt krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Cotellic

Ekki má nota Cotellic:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cobimetinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Cotellic.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Cotellic er notað ef þú ert með:

- Blæðingar

Cotellic getur valdið alvarlegum blæðingum, einkum í heila og maga (*sjá einnig „Alvarlegar blæðingar“ í kafla 4*). Láttu læknum vita tafarlaust ef þú færð óvenjulegar blæðingar eða einhver eftirtalinna einkenna: höfuðverk, sundl, máttleysi, blóð í hægðum eða svartar hægðir eða blóðug uppköst.

- Augnkvillar

Cotellic getur valdið augnkvillum (*sjá einnig „Augnkvillar (sjónkvillar)“ í kafla 4*). Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna: óskýr sjón, brengluð sjón, skert sjón eða ef aðrar breytingar verða á sjón þinni meðan á meðferð stendur. Ef þú finnur fyrir nýjum eða versnandi sjónvandamálum meðan þú tekur Cotellic ætti lækningin að skoða augu þín.

- Hjartakvillar

Cotellic getur minnkað það rúmmál blóðs sem hjartað dælir (*sjá einnig „Hjartakvillar“ í kafla 4*). Lækningin ætti að gera próf áður en meðferð þín með Cotellic hefst og meðan á henni stendur til að mæla getu hjartans til að dæla blóði. Segðu læknum tafarlaust frá því ef þér finnst hjartsláttur þinn vera öflugur, hraður eða óreglulegur eða ef þú finnur fyrir sundli, yfirliðstilfinningu, mæði, þreytu eða þrota á fótleggjum.

- Lifrarkvillar

Cotellic getur aukið magn sumra lifrarensíma í blóði þínu meðan á meðferðinni stendur. Lækningin mun taka blóðsýni til að mæla magn þeirra og fylgjast með því hve vel lifur þín starfar.

- Vöðvakvillar

Cotellic getur valdið hækkuðu gildi kreatínínasa, en það er ensím sem einkum er að finna í vöðvum, hjarta og heila. Þetta getur verið merki um vöðvaskemmdir (rákvöðvalýsu) (*sjá einnig „Vöðvakvillar“ í kafla 4*). Lækningin mun taka blóðsýni til að fylgjast með þessu. Láttu læknum vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna: vöðvaverki, vöðvakrampa, máttleysi eða dökkt eða rauðlitað þvag.

- Niðurgangur

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð niðurgang. Alvarlegur niðurgangur getur valdið vökvatapi (ofþornun). Fylgdu fyrirmælum læknisins um hvað ber að gera til að koma í veg fyrir eða meðhöndla niðurgang.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota Cotellic handa börnum og unglingum. Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun Cotellic hjá einstaklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Cotellic

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er nauðsynlegt vegna þess að Cotellic getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Cotellic.

Ræddu við lækinn áður en þú tekur Cotellic ef þú tekur:

Lyf	Tilgangur með notkun lyfsins
ítrakónazól, klaritrómycín, erytrómycín, telitrómycín, vorikónazól, rifampicín, posakónazól, flúkónazól, mikónazól	við tilteknum sveppa- og bakteríusýkingum
ritonavír, cobicistat, lópinavír, delavirdín, amprenavír, fosamprenavír	við HIV-sýkingu
telaprevír	við lifrabólgu C
nefazodón	við þunglyndi
amíódarón	við óreglulegum hjartslætti
diltíazem, verapamíl	við háum blóðþrýstingi
imatinib	við krabbameini
karbamazepín, fenýtóín	við flogum
Jóhannesarjurt	náttúrulyf, notað við þunglyndi. Fáanlegt án lyfseðils.

Notkun Cotellic með mat eða drykk

Forðist að taka Cotellic ásamt greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að það gæti aukið magn Cotellic í blóði þínu.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Notkun Cotellic er ekki ráðlögð á meðgöngu – þó áhrif Cotellic á meðgöngu hafi ekki verið rannsökuð getur lyfið valdið varanlegum skaða eða fæðingargöllum hjá ófæddu barni.
- Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Cotellic stendur eða innan 3 mánaða eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu.
- Ekki er vitað hvort Cotellic berst í brjóstamjól. Læknirinn mun ræða við þig um ávinning og áhættu af notkun Cotellic ef þú ert með barn á brjósti.

Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri þurfa að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir, svo sem smokk eða aðra sæðishindrandi aðferð (með sæðisdrepandi efni, ef hægt er) meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að henni lýkur. Spyrðu lækinn hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Akstur og notkun véla

Cotellic getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Þú skalt forðast að aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sjónvandamálum eða öðrum vandamálum sem gætu haft áhrif á hæfni þína, t.d. ef þú finnur fyrir sundli eða þreytu. Ræddu við lækni þinn ef þú ert ekki viss.

Cotellic inniheldur laktósa og natríum

Töflurnar innihalda laktósa (sykrategund). Ef þér hefur verið sagt að þú þolir ekki tilteknar sykrur skaltu ræða við lækni þinn áður en þú tekur lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Cotellic

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er 3 töflur (alls 60 mg) einu sinni á dag.

- Taktu töflurnar á hverjum degi í 21 dag (þetta tímabil nefnist „meðferðarlota“).
- Eftir 21 dag átt þú ekki að taka Cotellic töflur næstu 7 daga. Meðan á þessu 7 daga hléi á töku Cotellic stendur átt þú að halda áfram að taka vemurafenib eins og lækinn hefur mælt fyrir um.
- Hefja á næstu 21 dags meðferðarlötu með Cotellic eftir 7 daga hléið.
- Ef þú færð aukaverkanir gæti lækinn ákveðið að minnka skammtinn sem þú tekur, gera tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni fyrir fullt og allt. Alltaf á að taka Cotellic nákvæmlega eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur mælt fyrir um.

Hvernig á að taka lyfið

- Gleypa á töflurnar heilar með vatni.
- Cotellic má taka með eða án fæðu.

Ef þú kastar upp

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Cotellic átt þú ekki að taka annan skammt af Cotellic þann dag. Haltu áfram að taka Cotellic eins og venjulega næsta dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú tekur meira af Cotellic en þú átt að gera. Hafðu lyfjapakkan og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að taka Cotellic

- Ef meira en 12 klukkustundir eru þar til þú átt að taka næsta skammt, skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir því.
- Ef minna en 12 klukkustundir eru þar til þú átt að taka næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Cotellic

Mikilvægt er að halda áfram að taka Cotellic eins lengi og lækinn ávísar því.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ef þú færð aukaverkanir gæti lækinn ákveðið að minnka skammtinn sem þú tekur, gera tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni fyrir fullt og allt.

Kynntu þér einnig fylgiseðilinn fyrir vemurafenib, sem er notað ásamt Cotellic.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana eða ef þær versna meðan á meðferð stendur.

Alvarlegar blæðingar (algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) Cotellic getur valdið alvarlegum blæðingum, einkum í heila og maga. Einkenni geta verið breytileg eftir því hvar blæðingin er, en meðal þeirra geta verið:

- höfuðverkur, sundl eða máttleysi
- blóðug uppköst
- kviðverkur
- rauð- eða svartlitaðar hægðir.

Augnkvillar (sjónkvillar) (mjög algengir: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Cotellie getur valdið augnkvillum. Sumir þeirra geta verið afleiðing kvilla sem nefnist vessandi sjónulos (serous retinopathy, vökrasöfnun undir sjónhimnu augans). Meðal einkenna vessandi sjónuloss eru:

- þokusjón
- brengluð sjón
- skert sjón
- aðrar breytingar á sjón þinni.

Hjartakvillar (algengir: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Cotellie getur minnkað það magn blóðs sem hjarta þitt dælir. Meðal einkenna þess eru:

- sundtilfinning
- yfirliðstilfinning
- mæðtilfinning
- þreytutilfinning
- tilfinning um öflugan, hraðan eða óreglulegan hjartslátt
- þroti á fótleggjum.

Vöðvakvillar (sjaldgæfir: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Cotellie getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsu), einkenni geta verið:

- vöðvaverkir
- vöðvakrampar og máttleysi
- dökkt eða rauðlitað þvag.

Niðurgangur (mjög algengur: getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð niðurgang og fylgdu fyrirmælum læknisins um hvað ber að gera til að koma í veg fyrir eða meðhöndla niðurgang.

Aðrar aukaverkanir

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukið næmi húðar fyrir sólarljósi
- útbrot á húð
- ógleði
- hiti
- kuldaþrollur
- hækkuð gildi lifrarensíma (sést í blóðsýnum)
- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem tengjast kreatínkínasa, ensími sem er einkum að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- uppköst
- útbrot á húð með sléttum litarblettum eða upphleyptum blettum sem líkjast þrymlabólum
- hár blóðþrýstingur
- blóðleysi (rauð blóðkorn of fá)
- blæðing
- óeðlileg þykknun húðar
- þroti, yfirleitt á fótleggjum (bjúgur í útlimum)
- kláði eða húðþurrkur
- eymsli eða sár í munni, bólga í slímhúð (munnbólga).

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sumar tegundir húðkrabbameins, svo sem grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma), flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma) og hyrnifrumuæxli (keratoacanthoma)
- ofþornun, þegar líkaminn inniheldur ekki nægan vökva
- lækkað gildi fosfats eða natríums (sést í blóðsýnum)
- hækkað gildi blóðsykurs (sést í blóðsýnum)
- hækkað gildi litarefnis frá lifur (sem nefnist gallrauði) í blóði. Meðal einkenna eru gullitun húðar og augna.
- bólga í lungum sem getur valdið öndunarerfiðleikum og verið lífshættuleg (pneumonitis).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cotellic

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cotellic inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cobimetinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cobimetinib hemifúmarat sem jafngildir 20 mg af cobimetinibi.
- Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Cotellic inniheldur laktósa og natríum“):
 - Töflukjarni: laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), natríum croscarmellósi (E468) og magnesíum sterat (E470b).
 - Filmuhúð: pólývinýl alkóhól, útantvíoxíð (E171), macrogol 3350 og talkúm (E553b).

Lýsing á útliti Cotellic og pakkingastærðir

Cotellic filmuhúðaðar töflur eru hvítar, hringlaga með ígreypu „COB“ á annarri hlið. Ein pakkingastærð er fáanleg: 63 töflur (3 þynnur með 21 töflu).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður íÍtarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.