

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cotellic 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kobimetinibhemifumarat tilsvarende 20 mg kobimetinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 36 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,6 mm, merket med "COB" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cotellic er indisert i kombinasjon med vemurafenib til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF-V600 mutasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Cotellic i kombinasjon med vemurafenib bør kun igangsettes og overvåkes av en kvalifisert lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

Før denne behandlingen igangsettes, må BRAF V600-mutasjonspositiv melanom tumorstatus for pasienten være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Den anbefalte dosen med Cotellic er 60 mg (3 tabletter á 20 mg) én gang daglig.

Cotellic tas i 28-dagers sykluser. Hver dose består av tre 20 mg tabletter (60 mg) og bør tas én gang daglig i 21 påfølgende dager (Dag 1 til 21 - behandlingsperiode), etterfulgt av en 7-dagers pause (Dag 22 til 28 - behandlingspause). Hver påfølgende behandlingssyklus med Cotellic bør starte etter at 7-dagers pausen har forløpt.

For informasjon vedrørende dosering av vemurafenib, se preparatomtalen til vemurafenib.

Behandlingsvarighet

Behandlingen med Cotellic bør fortsette inntil pasienten ikke har noen nytte av den, eller inntil utvikling av uakseptabel toksisitet (se tabell 1 nedenfor).

Glemte doser

Dersom en dose glemmes, kan den tas inntil 12 timer før neste dose, slik at regimet med administrering én gang daglig opprettholdes.

Oppkast

Ved oppkast etter administrering av Cotellic skal pasienten ikke ta en ekstra dose samme dag, men behandlingen skal fortsette som forskrevet neste dag.

Generelle dosejusteringer

En beslutning om å redusere dosen for hver enkelt eller begge behandlingene bør baseres på forskrivers vurdering av sikkerhet og toleranse for den enkelte pasient. Dosejustering av Cotellic er uavhengig av dosejustering av vemurafenib.

Dersom doser utelates på grunn av toksisitet, skal ikke disse dosene erstattes. Når dosen har blitt redusert, bør den ikke økes på et senere tidspunkt.

Tabell 1 nedenfor gir generelle anbefalinger for dosejustering av Cotellic.

Tabell 1 Anbefalte dosejusteringer av Cotellic

Grad (CTC-AE)*	Anbefalt Cotellic-dose
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Ingen dosereduksjon. Oppretthold Cotellic i en dose på 60 mg én gang daglig (3 tabletter)
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3/4	
Første gangs forekomst	Avbryt behandlingen inntil grad ≤ 1 , gjenoppta behandlingen med 40 mg én gang daglig (2 tabletter)
Andre gangs forekomst	Avbryt behandlingen inntil grad ≤ 1 , gjenoppta behandlingen med 20 mg én gang daglig (1 tablett)
Tredje gangs forekomst	Vurder permanent seponering

*Intensiteten av kliniske bivirkninger gradert etter Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Råd for dosejustering ved blødning

Grad 4 tilfeller eller hjerneblødning: Behandlingen med Cotellic bør avbrytes. Behandlingen med Cotellic bør seponeres permanent ved blødningstilfeller som er forbundet med Cotellic.

Grad 3 tilfeller: Behandlingen med Cotellic bør avbrytes under evalueringen for å unngå enhver potensiell medvirkning til hendelsen. Det finnes ingen effektdata om dosejustering av Cotellic ved blødningstilfeller. Klinisk skjønn bør benyttes dersom det vurderes å gjenoppta behandling med Cotellic. Dersom klinisk indisert, kan dosering med vemurafenib fortsette når behandlingen med Cotellic avbrytes.

Råd for dosejustering ved venstre ventrikkeldysfunksjon

Permanent seponering av behandlingen med Cotellic bør vurderes dersom hjertesymptomer er forårsaket av Cotellic, og disse ikke bedres etter midlertidig opphold i behandlingen.

Tabell 2 Anbefalte dosejusteringer av Cotellic hos pasienter med reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) fra baseline

Pasient	Verdi for LVEF	Anbefalt dosejustering av Cotellic	Verdi for LVEF etter behandlingsopphold	Anbefalt daglig dose av Cotellic
Asymptomatisk	≥ 50 % (eller 40-49 % og < 10 % absolutt reduksjon fra baseline)	Fortsett med nåværende dose	Ikke relevant	Ikke relevant
	< 40 % (eller 40-49 % og ≥ 10 % absolutt reduksjon fra baseline)	Avbryt behandlingen i 2 uker	< 10 % absolutt reduksjon fra baseline	1. hendelse: 40 mg
				2. hendelse: 20 mg
				3. hendelse: permanent seponering
			< 40 % (eller ≥ 10 % absolutt reduksjon fra baseline)	Permanent seponering
Symptomatisk	Ikke relevant	Avbryt behandlingen i 4 uker	Asymptomatisk og < 10 % absolutt reduksjon fra baseline	1. hendelse: 40 mg
				2. hendelse: 20 mg
				3. hendelse: permanent seponering
			Asymptomatisk og < 40 % (eller ≥ 10 % absolutt reduksjon fra baseline)	Permanent seponering
			Symptomatisk uavhengig av LVEF	Permanent seponering

Behandling med vemurafenib kan fortsette når behandlingen med Cotellic er endret, dersom klinisk indisert.

Råd for dosejustering ved rabdomyolyse og økning i kreatinfosfokinase (CPK)

Rabdomyolyse eller symptomatisk forhøyet kreatinfosfokinase (CPK)

Behandling med Cotellic bør avbrytes. Hvis rabdomyolyse eller symptomatisk forhøyet CPK ikke bedres innen 4 uker, bør behandling med Cotellic seponeres permanent. Hvis alvorlighetsgraden er bedret med minst én grad innen 4 uker, kan behandlingen med Cotellic gjenopptas med en dose redusert med 20 mg, dersom klinisk indisert. Pasientene bør monitoreres nøye. Dosering med vemurafenib kan fortsette når behandlingen med Cotellic er endret.

Asymptomatisk forhøyet kreatinfosfokinase (CPK)

Grad 4: Behandling med Cotellic bør avbrytes. Hvis forhøyet CPK ikke bedres til grad ≤ 3 innen 4 uker etter doseavbrudd, bør behandlingen med Cotellic seponeres permanent. Hvis CPK bedres til grad ≤ 3 innen 4 uker, kan behandlingen med Cotellic gjenopptas, med en dose redusert med 20 mg, dersom klinisk indisert. Pasienten bør monitoreres nøye. Dosering med vemurafenib kan fortsette når behandlingen med Cotellic er endret.

Grad ≤3: Etter at rabdomyolyse er utelukket, er det ikke nødvendig å justere dosen med Cotellic.

Råd ved dosejustering av Cotellic ved samtidig bruk med vemurafenib

Unormale leververdier

Ved unormale leververdier av grad 1 og 2, bør Cotellic og vemurafenib fortsettes på den foreskrevne dosen.

Grad 3: Behandlingen med Cotellic bør opprettholdes på den foreskrevne dosen. Dosen med vemurafenib kan reduseres til en klinisk hensiktsmessig dose. Se preparatomtalen til vemurafenib.

Grad 4: Behandlingen med Cotellic og vemurafenib bør avbrytes. Dersom unormale leververdier bedres til grad ≤ 1 innen 4 uker, bør Cotellic gjenopptas med 20 mg lavere dose og vemurafenib gis i en klinisk hensiktsmessig dose i henhold til preparatomtalen.

Behandlingen med Cotellic og vemurafenib bør avbrytes dersom de unormale leververdiene ikke bedres til grad ≤ 1 innen 4 uker, eller dersom grad 4 av unormale leververdier oppstår igjen etter innledende bedring.

Lysfølsomhet

Grad ≤ 2 (tolerabel) lysfølsomhet bør håndteres ved hjelp av støttebehandling.

Grad 2 (intolerabel) eller grad ≥ 3 lysfølsomhet: Behandling med Cotellic og vemurafenib bør avbrytes inntil bedring til grad ≤ 1 . Behandling kan gjenopptas uten endringer i Cotellic-dosen. Dosen med vemurafenib bør reduseres som klinisk hensiktsmessig, se preparatomtalen til vemurafenib for ytterligere informasjon.

Utslett

Tilfeller med utslett kan forekomme ved behandling med enten Cotellic eller vemurafenib. Dosen med Cotellic og/eller vemurafenib kan enten avbrytes midlertidig og/eller reduseres som klinisk indisert.

I tillegg:

Grad ≤ 2 (tolerabelt) utslett bør håndteres ved hjelp av støttebehandling. Behandlingen med Cotellic kan opprettholdes uten justeringer.

Grad 2 (intolerabelt) eller grad ≥ 3 akneiformt utslett: Generelle anbefalinger i tabell 1 for dosejusteringer av Cotellic bør følges. Dosering med vemurafenib kan fortsette når behandlingen med Cotellic er justert (hvis klinisk indisert).

Grad 2 (tolerabelt) eller grad ≥ 3 ikke-akneiformt eller makulopapulært utslett: Doseringen med Cotellic kan fortsette uten dosejusteringer, dersom klinisk indisert. Dosering med vemurafenib kan enten avbrytes midlertidig og/eller reduseres. Se preparatomtalen til vemurafenib for ytterligere informasjon.

QT-forlengelse

Se preparatomtalen til vemurafenib (pkt. 4.2) for dosejustering av vemurafenib, dersom QTc overstiger 500 msek under behandlingen. Dosejustering av Cotellic er ikke nødvendig når det tas i kombinasjon med vemurafenib.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetiske analyser anbefales ikke dosejusteringer hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes begrenset med data for Cotellic hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og en effekt kan derfor ikke utelukkes. Cotellic bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan ha økte plasmakonsentrasjoner av ubundet kobimetinib sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 5.2). Unormale leververdier kan forekomme med Cotellic og forsiktighet bør utvises hos pasienter med enhver grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter av ikke-europeisk avstamning

Sikkerhet og effekt av Cotellic hos pasienter som ikke er av europeisk avstamning har ikke blitt fastslått.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Cotellic hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Nåværende tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen anbefaling om dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Cotellic er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med vann og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Cotellic i kombinasjon med vemurafenib igangsettes, må BRAF V600 mutasjonspositiv tumorstatus for pasienten være bekreftet med en validert test.

Cotellic i kombinasjon med vemurafenib hos pasienter som tidligere har hatt progresjon ved behandling med en BRAF-hemmer

Det foreligger begrensede data fra pasienter som har brukt kombinasjonen Cotellic og vemurafenib, etter tidligere å ha progrediert ved behandling med en BRAF-hemmer. Dataene viser at effekten av kombinasjonen vil være lavere hos disse pasientene (se pkt. 5.1). For pasienter som tidligere har progrediert på en BRAF-hemmer skal derfor andre behandlingsalternativer vurderes før kombinasjonsbehandlingen. Sekvensering av behandlinger etter progresjon på behandling med en BRAF-hemmer har ikke blitt fastslått.

Cotellic i kombinasjon med vemurafenib hos pasienter med hjernemetastaser

Begrensede data viser at sikkerhet av kombinasjonen Cotellic og vemurafenib hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositiv melanom som har metastasert til hjernen, samsvarer med den kjente sikkerhetsprofilen til Cotellic i kombinasjon med vemurafenib. Effekten av kombinasjonen Cotellic og vemurafenib hos disse pasientene har ikke blitt evaluert. Den intrakranielle aktiviteten til Cotellic er ikke kjent (se pkt. 5.1 og 5.2).

Blødning

Blødningstilfeller, inkludert større blødninger, kan forekomme (se pkt. 4.8).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med ytterligere risikofaktorer for blødning, slik som hjememetastaser, og/eller hos pasienter som samtidig bruker legemidler som øker risikoen for blødning (inkludert blodplatehemmere eller antikoagulasjonsbehandling). For håndtering av blødninger, se pkt. 4.2.

Serøs retinopati

Serøs retinopati (væskeoppsamling mellom lagene i netthinnen) er observert hos pasienter behandlet med MEK-hemmere, inkludert Cotellic (se pkt. 4.8). De fleste tilfellene ble rapportert som korioretinopati eller netthinneløsning.

Median tid til første opptreden av serøs retinopati var 1 måned (variasjon 0-9 måneder). I kliniske studier medførte doseopphold eller dosereduksjon i de fleste tilfeller til at bivirkningen forsvant eller til bedring til asymptomatisk grad 1.

Pasientene bør undersøkes ved hvert besøk for symptomer på nye eller forverrede synsforstyrrelser. En øyeundersøkelse anbefales dersom symptomer på nye eller forverrede synsforstyrrelser oppstår. Dersom serøs retinopati diagnostiseres, bør behandling med Cotellic holdes tilbake inntil visuelle symptomer bedres til grad ≤ 1 . Serøs retinopati kan håndteres med behandlingsopphold, dosereduksjon eller med seponering av behandlingen (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Venstre ventrikkeldysfunksjon

Reduksjon i LVEF fra baseline er rapportert hos pasienter som får Cotellic (se pkt. 4.8). Median tid til første hendelse var 4 måneder (1-13 måneder).

LVEF bør utredes før oppstart av behandling for å etablere baselineverdier, deretter etter den første måneden med behandling og minst hver 3. måned eller som klinisk indisert inntil behandlingen avsluttes. Reduksjon i LVEF fra baseline kan håndteres med behandlingsopphold, dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Alle pasienter som gjenopptar behandling med en redusert dose av Cotellic, bør få målt LVEF etter ca. 2 uker, 4 uker, 10 uker og 16 uker og deretter som klinisk indisert.

Pasienter med baseline LVEF enten under institusjonens nedre normalverdi (LLN) eller under 50 % er ikke undersøkt.

Unormale leververdier

Unormale leververdier kan forekomme når Cotellic brukes i kombinasjon med vemurafenib og med vemurafenib alene (se preparatomtalen til vemurafenib).

Unormale leververdier, spesielt økninger i alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og alkalisk fosfatase (ALP) er rapportert hos pasienter behandlet med Cotellic pluss vemurafenib (se pkt. 4.8).

Unormale leververdier bør overvåkes med leverfunksjonsprøver før oppstart av kombinasjonsbehandling og månedlig under behandling, eller hyppigere hvis klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Unormale leververdier av grad 3 bør håndteres med et opphold i vemurafenib-behandlingen eller dosereduksjon. Unormale leververdier av grad 4 håndteres med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med både Cotellic og vemurafenib (se pkt. 4.2).

Rabdomyolyse og økning i kreatinfosfokinase (CPK)

Rabdomyolyse er rapportert hos pasienter som får Cotellic (se pkt. 4.8).

Dersom rabdomyolyse er diagnostisert, bør behandlingen med Cotellic avbrytes og CPK-nivå og andre symptomer overvåkes inntil bedring. Avhengig av alvorlighetsgraden av rabdomyolyse, kan det være nødvendig å redusere dosen eller seponere behandlingen (se pkt. 4.2).

Forhøyet CPK til grad 3 og 4, inkludert asymptomatisk økning over baseline, forekom også hos pasienter som fikk Cotellic sammen med vemurafenib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Median tid til første forekomst av forhøyet CPK til grad 3 eller 4 var 16 dager (variasjon: 11 dager til 10 måneder); median tid til fullstendig bedring var 16 dager (variasjon: 2 dager til 15 måneder).

Serum CPK og kreatininnivå bør måles før oppstart av behandling for å etablere baseline-verdier, og deretter følges opp månedlig under behandlingen, eller som klinisk indisert. Dersom serum CPK er forhøyet, skal det sees etter tegn og symptomer på rabdomyolyse eller andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene eller CPK-økning, kan det være nødvendig med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Diaré

Det er rapportert tilfeller av alvorlig diaré og diaré av grad ≥ 3 hos pasienter behandlet med Cotellic. Diaré bør behandles med midler mot diaré og støttebehandling. For diaré grad ≥ 3 som oppstår til tross for støttebehandling, bør Cotellic og vemurafenib holdes tilbake til diaréen har bedret seg til grad ≤ 1 . Dersom diaré grad ≥ 3 inntreffer igjen, bør dosen av Cotellic og vemurafenib reduseres (se pkt. 4.2).

Legemiddelinteraksjoner: CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere under behandling med Cotellic bør unngås. Forsiktighet bør utvises dersom en moderat CYP3A-hemmer administreres samtidig med Cotellic. Hvis samtidig bruk av en sterk eller moderat CYP3A-hemmer er uunngåelig, bør pasienter følges oppnøye med hensyn til sikkerhet og dosen bør justeres hvis klinisk indisert (se tabell 1 i pkt. 4.2).

QT-forlengelse

Se preparatomtalen til vemurafenib (pkt. 4.2 og 4.4) dersom QTc overskrider 500 msek under behandlingen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på kobimetinib

CYP3A-hemmere

Kobimetinib metaboliseres av CYP3A, og AUC for kobimetinib økte ca. 7 ganger ved tilstedeværelse av en sterk CYP3A-hemmer (itraconazol) hos friske individer. Omfanget av interaksjonen kan potensielt være lavere hos pasienter.

Sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.4)

Unngå samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere under behandling med kobimetinib. Sterke CYP3A-hemmere omfatter, men er ikke begrenset til, ritonavir, kobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol, nefazodon og grapefruktjuice. Hvis samtidig bruk av en sterk CYP3A-hemmer er uunngåelig, bør pasienten følges opp nøye med hensyn til sikkerhet. Ved bruk av sterke CYP3A-hemmere i en kort periode (7 dager eller mindre), bør et opphold i behandlingen med kobimetinib vurderes for dette tidsrommet.

Moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.4)

Forsiktighet bør utvises hvis kobimetinib administreres samtidig med moderate CYP3A-hemmere. Moderate CYP3A-hemmere omfatter, men er ikke begrenset til, amiodaron, erytromycin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir og imatinib. Når kobimetinib administreres samtidig med en moderat CYP3A-hemmer, bør pasienten følges opp nøye med hensyn til sikkerhet.

Svake CYP3A-hemmere

Kobimetinib kan administreres samtidig med svake CYP3A-hemmere uten dosejustering.

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av kobimetinib og en kraftig CYP3A-induktor er ikke undersøkt i en klinisk studie, men en reduksjon i eksponeringen for kobimetinib er sannsynlig. Samtidig bruk av moderate og sterke CYP3A-induktorer (f. eks. karbamazepin, rifampicin, fenytoin og johannesurt) bør derfor unngås. Alternative midler med ingen eller minimal CYP3A-induksjon bør vurderes. Effekten hos pasienten kan bli nedsatt, fordi konsentrasjoner av kobimetinib trolig vil være betydelig redusert ved samtidig administrering med moderate til sterke CYP3A-induktorer.

Hemmere av P-glykoprotein

Kobimetinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av P-gp-hemmere, slik som ciklosporin og verapamil, kan ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonen av kobimetinib.

Effekter av kobimetinib på andre legemidler

CYP3A- og CYP2D6-substrater

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie utført med kreftpasienter viste uendret plasmakonsentrasjon av midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) og deksametofan (et sensitivt CYP2D6-substrat) ved tilstedeværelse av kobimetinib.

CYP1A2-substrater

In vitro er kobimetinib en potensiell induktor av CYP1A2 og kan derfor redusere eksponeringen for substrater for dette enzymet, f.eks. teofyllin. Ingen kliniske legemiddelinteraksjonsstudier er gjennomført for å undersøke den kliniske betydningen av dette.

BCRP-substrater

Kobimetinib er en moderat hemmer av BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) *in vitro*. Ingen kliniske legemiddelinteraksjonsstudier er utført for å undersøke dette og klinisk relevant hemming av BCRP i tarmen kan ikke utelukkes.

Andre kreftlegemidler

Vemurafenib

Det er ingen evidens for noen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom kobimetinib og vemurafenib hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom, og det anbefales derfor ingen dosejusteringer.

Effekter av kobimetinib på transportsystemer for legemidler

In vitro studier viser at kobimetinib ikke er et substrat for opptakstransportørene i leveren OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. Kobimetinib hemmer imidlertid disse transportørene svakt. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Fertile kvinner bør rådes til å bruke to sikre prevensjonsmetoder, slik som et kondom eller andre barrieremetoder (med sæddrepende middel hvis tilgjengelig), under behandling med Cotellic og i minst tre måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Cotellic hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryodødelighet og føtale misdannelser av de store blodkarene og kraniet (se pkt. 5.3). Cotellic bør ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig og bare etter nøye vurdering av morens behov og risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om kobimetinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Cotellic skal avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data på kobimetinib hos mennesker. Ingen dyrestudier på fertilitet er blitt utført, men det er observert bivirkninger på kjønnsorganer (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cotellic har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Synsforstyrrelser er rapportert hos noen pasienter behandlet med kobimetinib i kliniske studier (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasientene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan påvirke deres evne til slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofilen

Sikkerheten til Cotellic i kombinasjon med vemurafenib er evaluert hos 247 pasienter med avansert BRAF V600-mutert melanom i GO28141-studien. Median tid til den første bivirkningen av grad ≥ 3 inntraff var 0,6 måneder i armen med Cotellic pluss vemurafenib vs. 0,8 måneder i armen med placebo pluss vemurafenib.

Sikkerheten til Cotellic i kombinasjon med vemurafenib er også evaluert hos 129 pasienter med avansert BRAF V600-mutert melanom i NO25395-studien. Sikkerhetsprofilen i NO25395-studien var i overenstemmelse med den som ble observert i GO28141-studien.

De vanligste bivirkningene ($> 20\%$) observert med en høyere frekvens i armen med Cotellic pluss vemurafenib i GO28141-studien var diaré, utslett, kvalme, feber, lysfølsomhetsreaksjoner, økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt kreatin-fosfokinase i blod, og oppkast. De vanligste bivirkningene ($> 20\%$) observert med en høyere frekvens i armen med placebo pluss vemurafenib var artralgi, alopeci og hyperkeratose. Fatigue ble observert med samme frekvens i de to behandlingsarmene.

Se preparatomtalen til vemurafenib for fullstendig beskrivelse av alle bivirkninger forbundet med behandling med vemurafenib.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er basert på resultater fra en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (GO28141) som undersøkte sikkerhet og effekt av Cotellic i kombinasjon med vemurafenib, sammenlignet med vemurafenib alene, hos tidligere ubehandlede BRAF V600-mutasjonspositive pasienter med inoperabelt lokalavansert (stadie IIIc) eller metastaserende melanom (stadie IV).

Bivirkningsfrekvensene er basert på sikkerhetsanalyser av pasienter behandlet med kobimetinib pluss vemurafenib med en median oppfølgingstid på 11,2 måneder (data cut-off dato 19. september 2014).

Bivirkninger som er rapportert hos pasienter med melanom, er oppgitt nedenfor i henhold til MedDRAs organklasser, hyppighet og alvorlighetsgrad. Frekvensen av bivirkninger er klassifisert på følgende måte:

Svært vanlige $\geq 1/10$

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

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\,000$

I tabell 3 er det listet opp bivirkninger ansett for å være forbundet med bruk av Cotellic. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad og rapportert i henhold til NCI-CTCAE v 4.0 (Common Toxicity Criteria) for vurdering av toksisitet i GO28141-studien.

Tabell 3 Bivirkninger hos pasienter behandlet med Cotellic i kombinasjon med vemurafenib i studien GO28141[^]

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)		Basalcellekarsinom, kutant plateepitelkarsinom ^{**} , keratoakantom ^{**}	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer		Dehydrering, hypofosfatem, hyponatremi, hyperglykemi	
Øyesykdommer	Serøs retinopati ^a , tåkesyn	Nedsatt syn	
Karsykdommer	Hypertensjon, blødninger [*]		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Pneumonitt	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, oppkast, stomatitt		
Hud- og underhudssykdommer	Lysfølsomhet ^b , utslett, makulopapulært utslett, dermatitis akneiform, hyperkeratose ^{**} , Kløe ^c , tørr hud ^c		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Rabdomyolyse ^{***}
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Feber, frysninger, perifert ødem ^c		
Undersøkelser	Økt CPK i blod, økt ALAT, økt ASAT, økt gamma-glutamyltransferase (GGT), økt alkalisk fosfatase (ALP) i blod	Redusert ejeksjonsfraksjon, økt bilirubin i blod	

[^]Data cut-off dato 19. september 2014

^{*} Vennligst se avsnittet om Blødninger under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

^{**} Vennligst se avsnittet om *Kutant plateepitelkarsinom, keratoakantom og hyperkeratose* under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

^{***} Vennligst se avsnittet om *Rabdomyolyse* under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

^a Omfatter både korioretinopati og tilfeller av netthinneløsning som indikerer serøs retinopati (se pkt. 4.4).

^b Kombinert tall omfatter rapporter om lysfølsomhetsreaksjoner, solbrenthet, solar dermatitt, aktinisk elastose.

^c Bivirkninger identifisert i en kobimetinib monoterapi studie (ML29733; amerikansk studie). Disse bivirkningene ble imidlertid også rapportert for kombinasjonen kobimetinib pluss vemurafenib i kliniske studier utført hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Blødninger er hyppigere rapportert i armen med Cotellic pluss vemurafenib enn i armen med placebo pluss vemurafenib (alle typer og grader: 13 % vs. 7 %).

Median tid til første hendelse var 6,1 måneder i armen med Cotellic pluss vemurafenib.

De fleste av tilfellene var grad 1 eller 2 og ikke-alvorlige (12 % av pasientene i armen med Cotellic pluss vemurafenib vs. 7 % av pasientene i armen med placebo pluss vemurafenib). De fleste tilfellene ble normalisert uten endring i Cotellic-dosen.

Tilfeller med store blødninger (inkludert intrakranielle og gastrointestinale blødninger) er rapportert etter markedsføring. Risikoen for blødning kan øke ved samtidig behandling med blodplatehemmere eller antikoagulantia. Hvis blødning oppstår, skal det gis klinisk relevant behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er rapportert etter markedsføring. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse berettiger en egnet klinisk evaluering og behandling som indisert, sammen med dosejustering eller seponering av Cotellic i henhold til alvorlighetsgraden av bivirkningen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Lysfølsomhet

Lysfølsomhet er observert med en høyere frekvens i armen med Cotellic pluss vemurafenib enn i armen med placebo pluss vemurafenib (47 % vs. 35 %). De fleste tilfellene var grad 1 eller 2. Tilfeller av grad ≥ 3 forekom hos 4 % av pasientene i armen med Cotellic pluss vemurafenib vs. 0 % i armen med placebo pluss vemurafenib.

Det var tilsynelatende ingen trender i tid til hendelser av grad ≥ 3 . Tilfeller av lysfølsomhet grad ≥ 3 i armen med Cotellic pluss vemurafenib ble primært behandlet med topiske legemidler samtidig med tilbakeholdelse av doser av både kobimetinib og vemurafenib (se pkt. 4.2).

Ingen tegn på lysfølsomhet ble observert når Cotellic ble brukt alene.

Kutant plateepitelkarsinom, keratoakantom og hyperkeratose

Kutant plateepitelkarsinom er rapportert med en lavere frekvens i armen med Cotellic pluss vemurafenib enn i armen med placebo pluss vemurafenib (alle grader: 3 % vs. 13 %). Keratoakantom er rapportert med en lavere frekvens i armen med Cotellic pluss vemurafenib enn i armen med placebo pluss vemurafenib (alle grader: 2 % vs. 9 %). Hyperkeratose er rapportert med en lavere frekvens i armen med Cotellic pluss vemurafenib enn i armen med placebo pluss vemurafenib (alle grader: 11 % vs. 30 %).

Serøs retinopati

Tilfeller av serøs retinopati er rapportert hos pasienter behandlet med Cotellic (se pkt. 4.4). Det anbefales å gjøre en øyeundersøkelse hos pasienter som rapporterer om nye eller forverrede synsforstyrrelser. Serøs retinopati kan håndteres med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Venstre ventrikkeldysfunksjon

Reduksjon i LVEF fra baseline er rapportert hos pasienter behandlet med Cotellic (se pkt. 4.4). LVEF bør utredes før oppstart av behandling for å etablere baselineverdier, deretter etter den første måneden

med behandling og minst hver 3. måned eller som klinisk indisert inntil behandlingen avsluttes. Reduksjon i LVEF fra baseline kan håndteres med behandlingsopphold, dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Unormale laboratorieverdier

Unormale leververdier

Unormale leververdier, spesielt ALAT, ASAT og ALP, er observert hos pasienter behandlet med Cotellic i kombinasjon med vemurafenib (se pkt. 4.4). Leverfunksjonsprøver bør tas før oppstart av kombinasjonsbehandling og månedlig under behandling, eller hyppigere hvis klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Økt kreatinfosfokinase i blod

Asymptomatisk økning i nivået av kreatinfosfokinase i blod er observert med en høyere frekvens i armen med Cotellic pluss vemurafenib enn i armen med placebo pluss vemurafenib i GO28141-studien (se pkt. 4.2 og 4.4). Ett tilfelle av rhabdomyolyse med samtidig økning i kreatinfosfokinase i blod, ble observert i hver behandlingsarm i studien.

Tabell 4 viser frekvensene av målte unormale leververdier og økt kreatinfosfokinase for alle grader og for grad 3-4.

Tabell 4 Leverfunksjon og andre laboratorieverdier observert i fase III-studien GO28141

Forandringer i rapporterte laboratoriedata	Kobimetinib pluss vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo pluss vemurafenib (n = 246) (%)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Leverfunksjonsprøve				
Økt ALP	69	7	55	3
Økt ALAT	67	11	54	5
Økt ASAT	71	7	43	2
Økt GGT	62	20	59	17
Økt bilirubin i blod	33	2	43	1
Andre unormale laboratorieverdier				
Økt kreatinfosfokinase (CPK) i blod	70	12	14	< 1

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

I fase III-studien med Cotellic i kombinasjon med vemurafenib hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom (n = 247) var 183 pasienter (74 %) < 65 år, 44 pasienter (18 %) var i alderen 65-74 år, 16 (6 %) var 75-84 år, og 4 pasienter (2 %) var ≥85 år. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var tilsvarende hos pasienter < 65 år og pasienter ≥ 65 år. Pasienter ≥ 65 år hadde større sannsynlighet for å oppleve alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til avbrudd i behandlingen med kobimetinib, enn pasienter < 65 år.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet av Cotellic hos barn og ungdom har ikke blitt fullstendig fastslått. Sikkerheten av Cotellic ble undersøkt i en multisenter, åpen, doseeskaleringsstudie hos 55 pediatriske pasienter i alderen 2 til

17 år med solide tumorer. Sikkerhetsprofilen til Cotellic hos disse pasientene, samsvarte med den hos den voksne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på resultater fra farmakokinetiske analyser av populasjonen, anbefales ikke dosejusteringer hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes begrenset med data for Cotellic hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Cotellic bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen erfaring med overdosering fra kliniske studier hos mennesker. Ved mistanke om overdosering bør kobimetinib holdes tilbake og støttebehandling igangsettes. Det finnes ingen spesifikk motgift ved overdosering av kobimetinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EE02

Virkningsmekanisme

Kobimetinib er en reversibel, selektiv, allosterisk oral hemmer som blokkerer den mitogenaktiverte proteinkinase (MAPK) signalveien ved å binde seg til mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase (MEK) 1 og MEK 2, noe som fører til hemming av fosforylering av ekstracellulær signalregulert kinase (ERK) 1 og ERK2. Kobimetinib blokkerer derfor celleproliferasjon induert via MAPK-signalveien gjennom hemming av MEK1/2 signalnode.

I de prekliniske modellene, viste kombinasjonen av kobimetinib og vemurafenib at målrettet behandling mot muterte BRAF V600-proteiner og samtidig MEK-proteiner i melanomceller, førte til en sterkere hemming av intracellulære signaler og nedsatt celleproliferasjon i svulsten. Kombinasjonen av de to legemidlene hemmer reaktivering av MAPK-signalvei via MEK1/2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det foreligger begrensede data på sikkerhet og ingen data på effekt av Cotellic i kombinasjon med vemurafenib hos pasienter med metastaser i sentralnervesystemet. Det finnes ingen data fra pasienter med ikke-kutane maligne melanomer.

Studie GO28141 (coBRIM)

GO28141-studien er en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie for å undersøke sikkerhet og effekt av Cotellic i kombinasjon med vemurafenib, sammenlignet med

vemurafenib pluss placebo, hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt inoperabelt lokalavansert (stadie IIIc) eller metastaserende melanom (stadie IV).

Bare pasienter med ECOG funksjonsstatus 0 og 1 ble inkludert i GO28141-studien. Pasienter med ECOG funksjonsstatus 2 eller høyere ble ekskludert fra studien.

Etter bekreftet BRAF V600-mutasjon, ved bruk av cobas® 4800 BRAF V600-mutasjonstest, ble 495 tidligere ubehandlede pasienter med inoperabelt lokalavansert eller metastaserende melanom randomisert til å motta enten:

- Placebo én gang daglig på Dag 1-21 i hver 28-dagerssyklus og 960 mg vemurafenib to ganger daglig på Dag 1-28, eller
- Cotellic 60 mg én gang daglig på Dag 1-21 i hver 28-dagerssyklus og 960 mg vemurafenib to ganger daglig på Dag 1-28

Progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert av utprøver (INV) var det primære endepunktet. Sekundære effektendepunkter omfattet total overlevelse (OS), objektiv responsrate, varighet av respons evaluert av utprøver og progresjonsfri overlevelse evaluert av en uavhengig vurderingsenhet (IRF).

Sentrale karakteristika ved baseline omfattet: 58 % av pasientene var menn, median alder var 55 år (variasjon 23 til 88 år), 60 % hadde metastaserende melanom i stadie M1c og andelen pasienter med økt LDH var 46,3 % i armen med kobimetinib pluss vemurafenib og 43 % i armen med placebo pluss vemurafenib.

I GO28141-studien var 89 pasienter (18,1 %) i alderen 65-74, 38 pasienter (7,7 %) i alderen 75-84 og 5 pasienter (1,0 %) 85 år eller eldre.

Effektresultater er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 Effekresultater fra GO28141-studien (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib n = 247	Placebo + vemurafenib n = 248
Primært endepunkt^{a, f}		
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Median (måneder) (95 % KI)	12,3 (9,5, 13,4)	7,2 (5,6, 7,5)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Sentrale sekundære endepunkter^{a, f}		
Total overlevelse (OS)^g		
Median (måneder) (95 % KI)	22,3 (20,3, IE)	17,4 (15,0, 19,8)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,70 (95 % KI: 0,55, 0,90) (p-verdi = 0,0050 ^e)	
Objektiv responsrate (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95 % KI) for ORR ^c	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
Forskjell i ORR % (95 % KI) ^d	19,6 (11,0, 28,3)	
Beste totale respons		
Komplett respons	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Delvis respons	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabil sykdom	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Varighet av respons		
Median varighet for respons (måneder) (95 % KI) for median	13 (11,1 16,6)	9,2 (7,5, 12,8)

IE = ikke evaluerbar

^a Evaluert og bekreftet av utprøver (INV) ved bruk av RECIST v1.1

^b Stratifisert analyse etter geografisk region og klassifisering av metastaser (sykdomsstadium)

^c Ved bruk av Clopper-Pearsons metode

^d Ved bruk av Hauck-Andersons metode

^e p-verdien for OS (0,0050) overskred den prespesifiserte grensen (p-verdi < 0,0499)

^f Cut-off datoen for denne oppdaterte PFS-analysen og sekundære endepunkter for ORR, beste totale respons og varighet av respons er 16. januar 2015. Median oppfølging var 14,2 måneder.

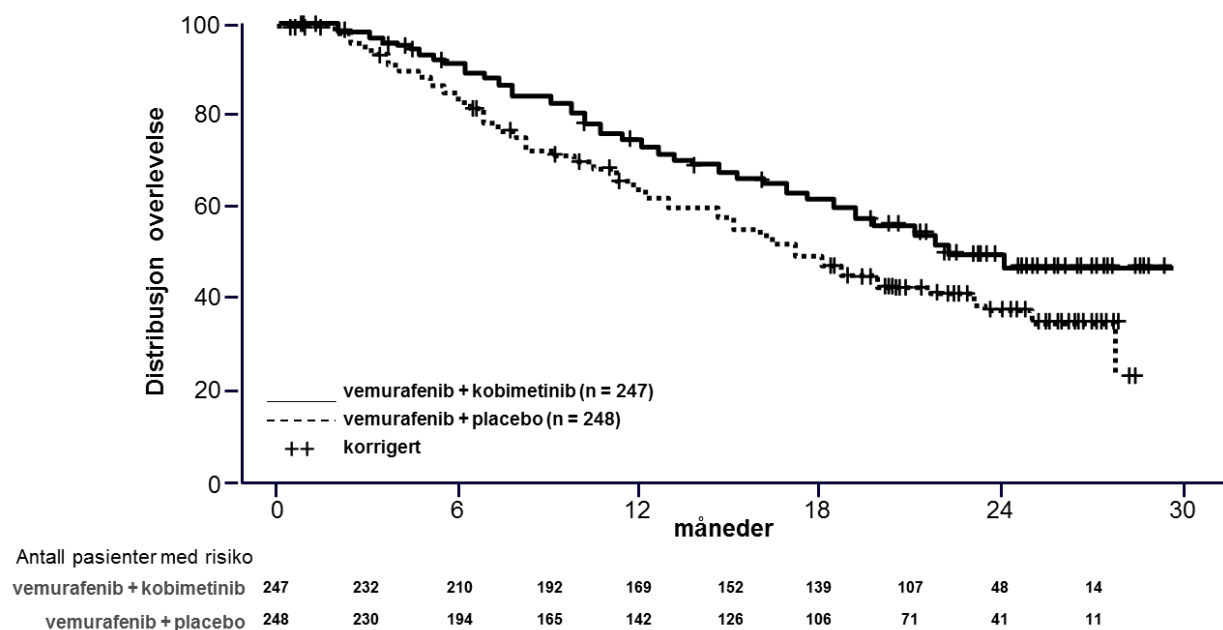
^g Cut-off datoen for den endelige OS-analysen er 28. august 2015 og median oppfølging var 18,5 måneder

Den primære analysen for GO28141-studien ble gjennomført med 9. mai 2014 som dato for data cut-off. Signifikant forbedring i det primære endepunktet, PFS evaluert av utprøver, ble observert hos pasienter i armen med Cotellic pluss vemurafenib, sammenlignet med pasienter i armen med placebo pluss vemurafenib (HR 0,51 (0,39, 0,68), p-verdi < 0,0001). Estimert median for PFS evaluert av utprøver var 9,9 måneder for armen med Cotellic pluss vemurafenib vs. 6,2 måneder for armen med placebo pluss vemurafenib. Estimert median for PFS evaluert av en uavhengig vurderingsenhet var 11,3 måneder for armen med Cotellic pluss vemurafenib vs. 6,0 måneder i armen med placebo pluss vemurafenib (HR 0,60 (0,45, 0,79), p-verdi = 0,0003). Den objektive responsraten (ORR) i armen med Cotellic pluss vemurafenib var 67,6 % vs. 44,8 % i armen med placebo pluss vemurafenib. Forskjellen i ORR var 22,9 % (p-verdi < 0,0001).

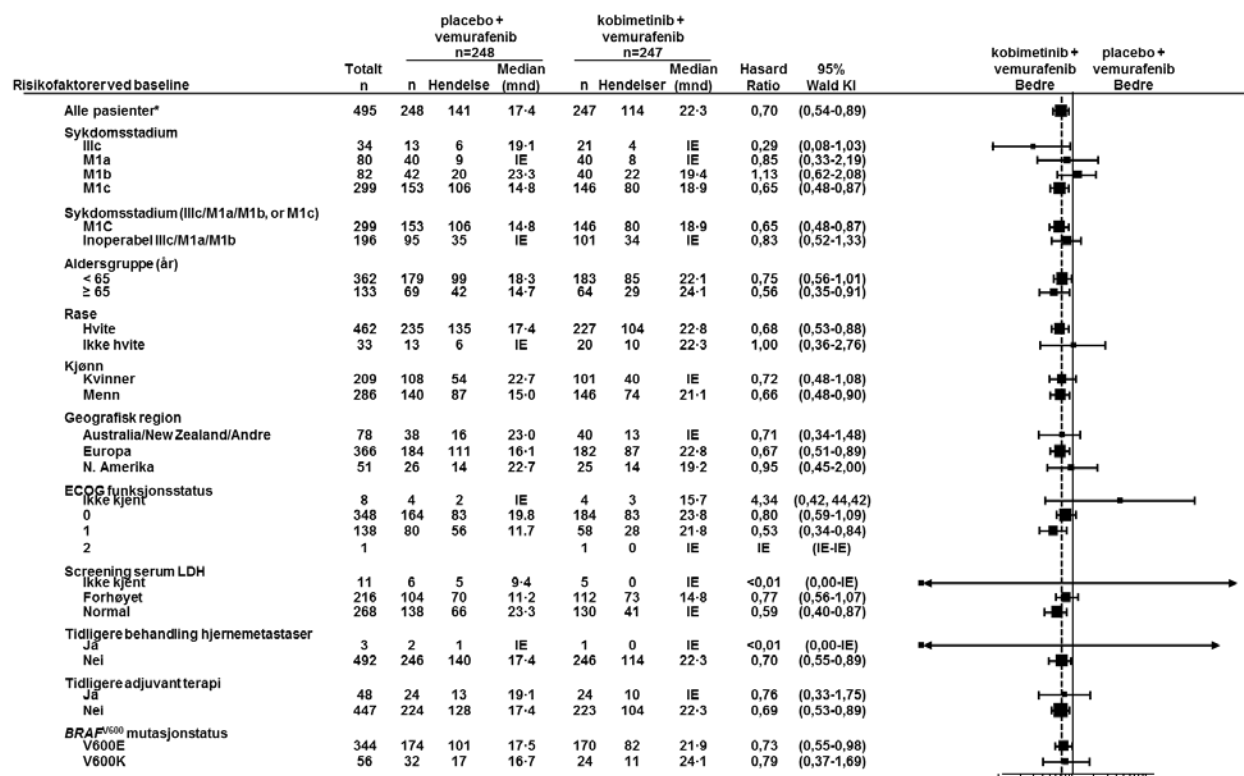
Den endelige analysen av total overlevelse (OS) for GO28141-studien ble gjennomført med 28. august 2015 som dato for data cut-off. Signifikant forbedring i OS ble observert hos pasienter i armen med Cotellic pluss vemurafenib, sammenlignet med armen med placebo pluss vemurafenib (figur 1). 1-års

(75 %) og 2-års (48 %) OS-estimatene for armen med Cotellic pluss vemurafenib var større enn armen med placebo pluss vemurafenib (henholdsvis 64 % og 38 %).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for endelig total overlevelse – “intent to treat”-populasjon (cut-off-dato: 28. august 2015)



Figur 2: Forest-plott for hasardratio for subgruppeanalyser av endelig total overlevelse – “intent to treat”-populasjon (cut-off-dato: 28. august 2015)



Global helsestatus/helserelatert livskvalitet rapportert av pasient ble målt ved hjelp av EORTC Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30). Poengskår for alle funksjonsområder og de fleste symptomer (tap av appetitt, forstoppelse, kvalme og oppkast, dyspné, smerter, fatigue) viste at

gjennomsnittlig endring fra baseline var tilsvarende mellom de to behandlingsarmene og viste ikke noen klinisk betydningsfull forskjell (alle poengskårene var ≤ 10 poengendring fra baseline).

NO25395-studien (BRIM7)

Effekten av Cotellic ble evaluert i en fase Ib-studie, NO25395, som var designet for å undersøke sikkerhet, toleranse, farmakokinetikk og effekt av Cotellic når det ble gitt sammen med vemurafenib til behandling hos pasienter med BRAFV600-mutasjonspositivt (påvist ved cobas® 4800 BRAF V600- mutasjonstest), inoperabelt eller metastaserende melanom.

I denne studien ble 129 pasienter behandlet med Cotellic og vemurafenib: 63 var behandlingsnaive for BRAF-hemmer (BRAFi) og 66 pasienter hadde progrediert på tidligere behandling med vemurafenib. Blant de 63 BRAFi-naive pasientene hadde 20 pasienter mottatt tidligere systemisk behandling mot avansert melanom, hvorav majoriteten (80 %) hadde fått immunterapi.

Resultatene fra den BRAFi-naive populasjonen i NO25395-studien var generelt i samsvar med resultatene fra GO28141-studien. BRAFi-naive pasienter (n = 63) oppnådde en objektiv responsrate på 87 %, inkludert fullstendig respons hos 16 % av pasientene. Median varighet av respons var 14,3 måneder. Median PFS for de BRAFi-naive pasientene var 13,8 måneder med en median oppfølgingstid på 20,6 måneder.

Hos pasientene som hadde progrediert på vemurafenib (n = 66) var den objektive responsraten 15 %. Median varighet av respons var 6,8 måneder. Median PFS for pasienter som hadde progrediert med vemurafenib var 2,8 måneder, med en median oppfølgingstid på 8,1 måneder.

Hos pasienter som var behandlingsnaive for BRAF-hemmer var median total overlevelse 28,5 måneder (95 % KI 23,3-34,6). Hos pasienter som hadde progrediert på behandling med BRAF-hemmer var median total overlevelse 8,4 måneder (95 % KI 6,7-11,1).

Pediatrik populasjon

Det ble utført en fase I/II, multisenter, åpen, doseeskaleringsstudie av pediatriske pasienter (< 18 år, n=55) for å evaluere sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av Cotellic. Studien inkluderte pediatriske pasienter med solide tumorer som hadde en kjent eller potensiell aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK signalvei, hvor standardterapi hadde vist seg å være ineffektivt eller ikke tolerert, eller der det ikke eksisterte noen alternativer for kurative standardbehandlinger. Pasienter ble behandlet med inntil 60 mg Cotellic oralt én gang daglig på dag 1-21 i hver 28-dagers syklus. Total responsrate var lav, med kun 2 delvise responser (3,6 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral dosering av 60 mg hos kreftpasienter, viste kobimetinib en moderat absorpsjonsrate med en median t_{maks} på 2,4 timer. Gjennomsnittlig steady state C_{maks} og AUC_{0-24} var henholdsvis 273 ng/ml og 4340 ng*t/ml. Gjennomsnittlig akkumulasjonsrate ved steady state var på ca. 2,4 ganger. Kobimetinib har linær farmakokinetikk i doseringsintervallet ~3,5 mg til 100 mg.

Den absolutte biotilgjengeligheten for kobimetinib var 45,9 % (90 % KI: 39,7 %, 53,1 %) hos friske individer. En human massebalanestudie med friske individer viste at kobimetinib i stor grad ble metabolisert og eliminert via feces. Andelen som ble absorbert var ~88 %, noe som indikerer en høy absorpsjon og førstepassasjemetabolisme.

Farmakokinetikken til kobimetinib endres ikke ved administrering i mett tilstand (måltid med høyt fettinnhold) sammenlignet med fastende tilstand hos friske individer. Siden mat ikke endrer farmakokinetikken til kobimetinib, kan det administreres med eller uten mat.

Distribusjon

In vitro er 94,8 % av kobimetinib bundet til humane plasmaproteiner. Det ble ikke observert noen preferanse for binding til humane røde blodceller (blod til plasma-rate 0,93).

Hos friske individer som ble gitt en intravenøs dose på 2 mg var distribusjonsvolumet 1050 liter. Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen var det tilsynelatende distribusjonsvolumet på 806 liter hos kreftpasienter.

Kobimetinib er et substrat for P-gp *in vitro*. Transporten over blod/hjerne-barrieren er ukjent.

Biotransformasjon

Oksidasjon ved CYP3A og glukuronidering ved UGT2B7 synes å være de viktigste prosessene i metabolismen til kobimetinib. Kobimetinib utgjør den dominerende substansen i plasma. Det ble ikke observert noen oksidative metabolitter som stod for mer enn 10 % av totalt sirkulerende radioaktivitet eller spesifikke metabolitter hos mennesker i plasma. Uforandret legemiddel i urin og feces stod for henholdsvis 6,6 % og 1,6 % av den administrerte dosen, noe som indikerer at kobimetinib hovedsakelig metaboliseres med minimal renal eliminasjon. *In vitro* data indikerer at kobimetinib ikke er en hemmer av OAT1, OAT3 eller OCT2.

Eliminasjon

Kobimetinib og dets metabolitter ble karakterisert i en massebalansestudie hos friske individer. I gjennomsnitt ble 94 % av dosen gjenvunnet innen 17 dager. Kobimetinib ble i stor grad metabolisert og eliminert via feces.

Etter intravenøs administrering av kobimetinib i en dose på 2 mg var gjennomsnittlig plasmaclearance 10,7 liter/time. Den gjennomsnittlige tilsynelatende clearance etter oral dosering av 60 mg hos kreftpasienter var 13,8 liter/time. Gjennomsnittlig halveringstid etter oral dosering av kobimetinib var 43,6 timer (variasjon: 23,1 til 69,6 timer). Det kan derfor gå opp til 2 uker etter avsluttet behandling før kobimetinib er fullstendig fjernet fra den systemiske sirkulasjonen.

Spesielle populasjoner

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble farmakokinetikken til kobimetinib ikke påvirket av kjønn, rase, etnisitet, baseline ECOG, lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Alder og kroppsvekt ved baseline ble identifisert som statistisk signifikante kovariater for henholdsvis clearance og distribusjonsvolum for kobimetinib. Sensitivitetsanalyser indikerer imidlertid at ingen av disse kovariatene hadde klinisk signifikant innvirkning på eksponering ved steady state.

Kjønn

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 210 kvinner og 277 menn, hadde ikke kjønn noen effekt på eksponeringen for kobimetinib.

Eldre

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 133 pasienter med en alder ≥ 65 år, hadde ikke alder noen effekt på eksponeringen for kobimetinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på prekliniske data og den humane massebalansestudien ble kobimetinib hovedsakelig metabolisert med minimal renal eliminasjon. Ingen formell farmakokinetisk studie er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse som brukte data fra 151 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) 60 til mindre enn 90 ml/min), 48 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til mindre enn 60 ml/min) og 286 pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl høyere enn eller lik 90 ml/min) viste at kreatininclearance ikke hadde noen betydningsfull innvirkning på eksponeringen for kobimetinib. Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen har ikke lett til moderat nedsatt nyrefunksjon noen innvirkning på eksponeringen for kobimetinib. Det finnes begrenset data for Cotellic hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til kobimetinib ble evaluert hos seks individer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A), seks individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), seks individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og ti friske individer. Systemisk eksponering for total kobimetinib etter en enkeltdose var lik hos individer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske individer. Individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon hadde imidlertid en lavere eksponering for total kobimetinib ($AUC_{0-\infty}$ geometrisk gjennomsnittsratio på 0,69 sammenlignet med friske individer), som ikke er ansett å være klinisk signifikant. Eksponeringen for ubundet kobimetinib var lik for individer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med individer med normal leverfunksjon, mens individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon hadde omtrent 2 ganger høyere eksponering (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Maksimal tolerert dose (MTD) hos pediatriske pasienter med kreft, ble angitt til 0,8 mg/kg/dag og 1,0 mg/kg/dag for henholdsvis tablett- og suspensjonsformuleringen. Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) steady state-eksponering hos pediatriske pasienter ved den deklarerte MTD på 1,0 mg/kg/dag (suspensjonsformulering), var $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5 %) og $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.t/ml (87,0 %). Dette er omtrent 50 % lavere enn hos voksne ved en dose på 60 mg én gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med kobimetinib. Konvensjonelle gentoksisitetsstudier med kobimetinib var negative.

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å undersøke om kobimetinib har effekt på fertilitet. I toksisitetsstudier ble det observert degenerative endringer i reproduksjonsvev, inkludert økt apoptose/nekrose i corpora lutea og sædblære, epididymale og vaginale epitelceller hos rotter og epididymale epitelceller hos hunder. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Når kobimetinib ble administrert til drektige rotter forårsaket det embryoletalitet og føtale misdannelser i aorta og skallen ved systemiske eksponeringer tilsvarende eksponering hos mennesker ved anbefalt dosering.

Kardiovaskulær sikkerhet for kobimetinib i kombinasjon med vemurafenib er ikke evaluert *in vivo*. Kobimetinib førte til moderat hemming av hERG-ione kanalen ($IC_{50} = 0,5$ mikroM [266 ng/ml]) *in vitro*, noe som er ca. 18 ganger høyere enn maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) ved dosen på 60 mg som skal markedsføres (ubundet $C_{maks} = 14$ ng/ml [0,03 mikroM]).

Toksisitetsstudier med rotter og hunder identifiserte generelt reversible degenerative endringer i benmargen, mage-tarmkanalen, hud, thymus, binyrene, lever, milt, lymfeknuter, nyrer, hjerte, ovarier og vagina ved plasmaeksponeringer under klinisk effektive nivåer. Dosebegrensende toksisitet omfattet sårdannelse i huden, overflatevæsking og akantose hos rotter, og kronisk aktiv inflammasjon og degenerering av øsofagus, forbundet med ulike grader av gastroenteropati, hos hunder.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering til unge rotter, var de systemiske eksponeringene for kobimetinib 2 til 11 ganger høyere på dag 10 etter fødsel enn på dag 38 etter fødsel når eksponeringene var tilsvarende som hos voksne rotter. I unge rotter førte administrering av

kobimetinib til tilsvarende endringer til de som ble sett i de pivotale toksisitetsstudiene med voksne, inkludert reversible degenerative endringer i thymus og lever, redusert vekt av milt og skjoldbrusk-/biskjoldbruskkjertel, økt fosfor, bilirubin og røde blodceller og reduserte triglyserider. Hos unge dyr var en dose på 3 mg/kg dødelig, men ikke hos voksne dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/PVDC-blister á 21 tabletter. Hver pakke inneholder 63 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1048/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2015

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cotellic 20 mg filmdrasjerte tabletter
kobimetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder kobimetinibhemifumarat tilsvarende 20 mg kobimetinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tabletten inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

63 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU1/15/1048/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

cotellic

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cotellic 20 mg filmdrasjerte tabletter
kobimetinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cotellic 20 mg filmdrasjerte tabletter

kobimetinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cotellic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cotellic
3. Hvordan du bruker Cotellic
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cotellic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cotellic er og hva det brukes mot

Hva Cotellic er

Cotellic er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet kobimetinib.

Hva Cotellic brukes mot

Cotellic brukes til å behandle voksne pasienter med en type hudkreft som kalles melanom, og som har spredd seg til andre deler av kroppen eller ikke kan fjernes ved kirurgi.

- Det brukes sammen med et annet legemiddel mot kreft som kalles vemurafenib.
- Det kan kun brukes hos pasienter som har kreft med en endring (mutasjon) i et protein som kalles "BRAF". Før du starter på denne behandlingen, vil legen din teste deg for denne mutasjonen. Denne endringen kan ha ført til utvikling av hudkreft (melanom).

Hvordan Cotellic virker

Cotellic retter seg mot et protein som kalles "MEK", som er viktig for å kontrollere kreftcellenes vekst. Når Cotellic brukes sammen med vemurafenib (som retter seg mot det endrede "BRAF"-proteinet), bremser den ytterligere opp eller stopper veksten av kreften.

2. Hva du må vite før du bruker Cotellic

Bruk ikke Cotellic:

- dersom du er allergisk overfor kobimetinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før du bruker Cotellic dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Cotellic dersom du har:

- Blødning

Cotellic kan forårsake alvorlig blødning, spesielt i hjernen eller magen (se også «Alvorlig blødning» i avsnitt 4). Kontakt legen din straks dersom du har uvanlig blødning eller noen av disse symptomene: hodepine, svimmelhet, svakhetsfølelse, blod i avføringen eller svart avføring og kaster opp blod.

- Øyeproblemer

Cotellic kan forårsake øyeproblemer (se også "Øye/syns-problemer" under avsnitt 4). Kontakt legen din straks dersom du opplever følgende symptomer: tåkesyn, forvrengt syn, delvis manglende syn eller andre synsforandringer under behandlingen. Legen din bør undersøke øynene dine dersom du opplever nye eller forverrede øyeproblemer mens du får Cotellic.

- Hjerterproblemer

Cotellic kan redusere mengden blod som pumpes av hjertet ditt (se også "Hjerterproblemer" under avsnitt 4). Legen din bør utføre tester før og under behandling med Cotellic for å kontrollere hvor godt hjertet ditt kan pumpe blod. Kontakt legen din straks dersom det føles som om hjertet slår kraftig, slår raskt eller slår uregelmessig, eller dersom du merker svimmelhet, ørhet, kortpustethet, tretthet eller hevelse i beina.

- Leverproblemer

Cotellic kan øke mengden av noen leverenzymmer i blodet ditt under behandlingen. Legen din vil ta blodprøver for å følge med på disse mengdene og overvåke hvor godt leveren din fungerer.

- Muskelproblemer

Cotellic kan forårsake økte nivåer av kreatinfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i muskler, hjerte og hjerne. Dette kan være et tegn på muskelskade (rabdomyolyse) (se også "Muskelproblemer" i avsnitt 4). Legen din vil ta blodprøver for å overvåke dette. Kontakt legen din straks dersom du får noen av disse symptomene: muskelsmerter, muskelkramper, svakhet, eller mørk eller rødfarget urin.

- Diaré

Informér legen din umiddelbart hvis du får diaré. Alvorlig diaré kan forårsake tap av kroppsvæske (dehydrering). Følg instruksjonene til legen din for hva du skal gjøre for å forebygge eller behandle diaré.

Barn og ungdom

Cotellic anbefales ikke til barn og ungdom. Sikkerhet og effekt av Cotellic hos personer under 18 år har ikke blitt fastslått.

Andre legemidler og Cotellic

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette skyldes at Cotellic kan påvirke måten andre legemidler virker på. Andre legemidler kan også påvirke hvordan Cotellic virker.

Snakk med legen din før du tar Cotellic dersom du bruker:

Legemiddel	Hensikten med legemidlet
itrakonazol, klaritromycin, erytromycin, telitromycin, vorikonazol, rifampicin, posakonazol, flukonazol, mikonazol	mot noen sopp- og bakterieinfeksjoner
ritonavir, kobicistat, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir	mot hiv-infeksjon
telaprevir	mot hepatitt C
nefadozon	mot depresjon
amiodarone	mot ujevn hjerterytme
diltiazem, verapamil	mot høyt blodtrykk
imatinib	mot kreft
karbamazepin, fenytoin	mot kramper (anfall)
johannesurt	et plantebasert legemiddel, brukt til å behandle depresjon. Dette er reseptfritt.

Cotellic med mat og drikke

Unngå å ta Cotellic med grapefruktjuice. Dette er fordi det kan øke mengden av Cotellic i blodet ditt.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Cotellic anbefales ikke under graviditet. Selv om ikke effekten av Cotellic på gravide kvinner er undersøkt, kan det forårsake permanent skade eller fødselsdefekter hos et ufødt barn.
- Informer legen din straks dersom du blir gravid mens du er under behandling med Cotellic eller innen 3 måneder etter den siste dosen din.
- Det er ikke kjent om Cotellic går over i morsmelk. Dersom du ammer vil legen din diskutere fordeler og ulemper med Cotellic med deg.

Prevensjonsmidler

Kvinner som kan bli gravide, bør bruke to sikre prevensjonsmidler, slik som kondom eller andre barrieremetoder (med sæddrepende middel hvis tilgjengelig), under behandling og i minst 3 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Spør legen din om hvilke prevensjonsmidler som passer best for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Cotellic kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Unngå kjøring eller bruk av maskiner dersom du har problemer med synet ditt eller har andre problemer som kan påvirke evnen til å kjøre, for eksempel hvis du føler deg svimmel eller trett. Snakk med legen din hvis du er usikker.

Cotellic inneholder laktose og natrium

Tablettene inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Cotellic

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 3 tabletter (totalt 60 mg) én gang daglig.

- Ta tablettene hver dag i 21 dager (kalt en "behandlingsperiode").
- Etter disse 21 dagene, lar du være å ta Cotellic tabletter i 7 dager. I løpet av denne 7-dagerspausen i Cotellic-behandlingen skal du fortsette å ta vemurafenib slik legen din har fortalt deg.
- Begynn din neste Cotellic-behandlingsperiode på 21 dager etter pausen på 7 dager.
- Dersom du får bivirkninger, kan det hende legen din bestemmer at dosen din skal reduseres eller at behandlingen skal avbrytes midlertidig eller permanent. Ta alltid Cotellic nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg.

Inntak av legemidlet

- Svelg tablettene hele med vann.
- Cotellic kan tas med eller uten mat.

Dersom du kaster opp

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Cotellic skal du ikke ta en ekstra dose med Cotellic samme dag. Fortsett med å ta Cotellic som vanlig neste dag.

Dersom du tar for mye av Cotellic

Oppsøk lege straks dersom du har tatt mer Cotellic enn du skulle. Ta med deg esken til legemidlet og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Cotellic

- og det er mer enn 12 timer til din neste dose, skal du ta den glemte dosen straks du husker det
- og det er mindre enn 12 timer til din neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid
- du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose

Dersom du avbryter behandling med Cotellic

Det er viktig at du fortsetter å ta Cotellic så lenge som legen forskriver det. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Dersom du opplever bivirkninger, kan det hende legen bestemmer at dosen skal reduseres eller at behandlingen skal avbrytes midlertidig eller permanent.

Se også pakningsvedlegget til vemurafenib som brukes sammen med Cotellic.

Alvorlige bivirkninger

Informér legen din straks dersom du får noen av bivirkningene listet nedenfor, eller dersom disse forverres under behandling.

Alvorlig blødning (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Cotellic kan forårsake alvorlig blødning, spesielt i hjerne eller mage. Avhengig av hvor blødningen er, kan symptomene være:

- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- oppkast med blod
- smerter i mageregionen
- rød eller svartfarget avføring

Øye/syns-problemer (svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Cotellic kan forårsake øyeproblemer. Noen av disse øyeproblemene kan skyldes "serøs retinopati" (oppbygning av væske under øyets netthinne). Symptomer på serøs retinopati omfatter:

- tåkesyn
- synsforvrengning
- delvis manglende syn
- enhver annen forandring i synet ditt

Hjerteproblemer (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Cotellic kan redusere mengden blod hjertet ditt pumper. Symptomer kan omfatte:

- svimmelhet
- ørhet
- kortpustethet
- tretthet
- følelse av kraftige hjerteslag, rask hjerterytme eller at hjertet slår uregelmessig
- hevelse i beina

Muskelproblemer (mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Cotellic kan resultere i nedbrytning av muskler (rabdomyolyse), symptomene kan omfatte:

- muskelsmerter
- muskelkramper og svakhet
- mørk eller rødfarget urin

Diaré (svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Informér legen din straks dersom du får diaré, og følg legens instruksjoner for hva du skal gjøre for å forebygge eller behandle diaré.

Andre bivirkninger

Fortel lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- økt hudfølsomhet for sollys
- hudutslett
- kvalme
- feber
- frysninger
- økte nivåer av leverenzymmer (vist ved blodprøve)

- unormale blodprøveresultater for kreatinfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjertet, hjernen og skjelettmuskler
- oppkast
- hudutslett med et flatt misfarget område eller forhøyede ujevnheter som kviser
- høyt blodtrykk
- anemi (lavt nivå av røde blodceller)
- blødninger
- unormal fortykning av huden
- hevelse vanligvis i bena (perifert ødem)
- kløende eller tørr hud
- sår munn eller munnsår, betennelse i munnslimhinnen (stomatitt)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- noen typer hudkreft slik som basalcellekarsinom, kutant plateepitelkarsinom og keratoakantom
- dehydrering, når kroppen ikke har nok væske
- redusert nivå av fosfat eller natrium (vist ved blodprøve)
- økt sukkernivå (vist ved blodprøve)
- økt leverpigment (kalt "bilirubin") i blodet. Tegn omfatter gulfarging av hud eller øyne
- lungebetennelse som kan forårsake pustevansker og som kan være livstruende (kalt "pneumonitt")

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cotellic

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og kartongen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cotellic

- Virkestoff er kobimetinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder kobimetinibhemifumarat tilsvarende 20 mg kobimetinib.
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «Cotellic inneholder laktose og natrium»):
 - i tablettkjernen: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat, og
 - i filmdrasjeringen: polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol og talkum.

Hvordan Cotellic ser ut og innholdet i pakningen

Cotellic filmdrasjerte tabletter er hvite, runde og merket med “COB” på den ene siden. Én pakningsstørrelse er tilgjengelig: 63 tabletter (3 blisterbrett á 21 tabletter).

Innehaver av markedsføringsstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.