Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Cotellic, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/003960/IG/1730).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cotellic 20 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conţine hemifumarat de cobimetinib echivalent cu cobimetinib 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 36 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, rotunde, cu diametrul de aproximativ 6,6 mm, inscripţionate cu „COB” pe o faţă.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Cotellic este indicat pentru utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutaţie BRAF V600 (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Cotellic în asociere cu vemurafenib trebuie iniţiat şi monitorizat doar de un medic specialist cu experienţă în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Înainte de iniţierea acestui tratament, pacienţilor trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezenţa la nivelul tumorii a mutaţiei BRAF V600 (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Doze

Doza recomandată de Cotellic este de 60 mg (3 comprimate de 20 mg) administrată o dată pe zi.

Tratamentul cu Cotellic se administrează în cadrul unui ciclu de 28 de zile. Fiecare doză este alcătuită din trei comprimate de 20 mg (60 mg) şi trebuie administrată o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive (Zilele 1 – 21 de tratament); urmate de o pauză de 7 zile (Zilele 22 – 28 de pauză fără tratament). Fiecare ciclu ulterior de tratament cu Cotellic trebuie început după încheierea perioadei de pauză, fără tratament, cu durata de 7 zile.

Pentru informaţii privind utilizarea vemurafenib, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia.

*Durata tratamentului*

Tratamentul cu Cotellic trebuie să continue până când acesta nu mai oferă beneficii pacientului sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile (vezi Tabelul 1 de mai jos).

*Doze omise*

Dacă se omite o doză, aceasta poate fi administrată cu maximum 12 ore înainte de momentul la care trebuie administrată următoarea doză, pentru a menţine schema de administrare de o dată pe zi.

*Vărsături*

În cazul în care apar vărsături după administrarea Cotellic, pacientul nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă şi tratamentul trebuie continuat conform planificării, în ziua următoare.

*Modificări generale ale dozei*

Decizia de scădere a dozei unuia sau ambelor medicamente trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul prescriptor a profilului individual de siguranţă sau de tolerabilitate a pacientului. Modificarea dozei de Cotellic este independentă de modificarea dozei de vemurafenib.

Dacă se omit doze din cauza toxicităţii, acestea nu trebuie administrate ulterior. Dacă doza a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută ulterior.

Tabelul 1 oferă recomandări generale privind modificarea dozei de Cotellic.

**Tabelul 1 Recomandări privind modificarea dozei de Cotellic**

| **Grad (CTC-AE)\*** | **Doză recomandată de Cotellic**  |
| --- | --- |
| **Grad 1 sau grad 2 (tolerabilă)**  | Nu este necesară scăderea dozei. Se menţine Cotellic în doză de 60 mg o dată pe zi (3 comprimate) |
| **Grad 2 (intolerabilă) sau grad 3/4** |  |
| Primul eveniment | Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1, se reîncepe tratamentul cu doza de 40 mg o dată pe zi (2 comprimate) |
| Al doilea eveniment | Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1, se reîncepe tratamentul cu doza de 20 mg o dată pe zi (1 comprimat) |
| Al treilea eveniment | Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului |

\*Severitatea evenimentelor adverse clinice apreciată conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, versiunea 4.0 (CTC-AE - *Common Terminology Criteria for Adverse evenimente* v4.0)

*Recomandări privind modificarea dozei în cazul hemoragiilor*

Evenimente de grad 4 sau hemoragie cerebrală: Tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt. Tratamentul cu Cotellic trebuie oprit permanent în cazul în care evenimentele hemoragice sunt atribuite medicamentului Cotellic.

Evenimente de grad 3: Tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt în timpul evaluării pentru a evita orice potenţial efect asupra acestor evenimente. Nu există date privind eficacitatea modificării dozelor de Cotellic în cazul evenimentelor hemoragice. Se va aplica raţiunea clinică în cazul în care se ia în considerare reluarea tratamentului cu Cotellic. Tratamentul cu vemurafenib poate fi continuat atunci când se întrerupe tratamentul cu medicamentul Cotellic, dacă starea clinică o impune.

*Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi*

Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului cu Cotellic în cazul în care simptomele cardiace sunt atribuite medicamentului Cotellic şi nu se reduc după întreruperea temporară.

**Tabelul 2 Recomandări privind modificarea dozei de Cotellic la pacienţi cu scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) faţă de momentul începerii tratamentului**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pacient** | **Valoarea FEVS**  | **Recomandări privind modificarea dozei de Cotellic**  | **Valoarea FEVS după întreruperea temporară** | **Doză zilnică recomandată de Cotellic**  |
| Asimptomatic | ≥ 50% (sau 40‑49% şi < 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Se continuă tratamentul cu doza actuală | N/A | N/A |
| < 40% (sau 40‑49% şi ≥ 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului)  | Se întrerupe tratamentul timp de 2 săptămâni | < 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului | Primul eveniment: 40 mg |
| Al doilea eveniment: 20 mg |
| Al treilea eveniment: Întrerupere permanentă |
| < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Întrerupere permanentă |
| Simptomatic | N/A | Se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni | Asimptomatic şi < 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului | Primul eveniment: 40 mg |
| Al doilea eveniment: 20 mg |
| Al treilea eveniment: Întrerupere permanentă |
| Asimptomatic şi < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută faţă de momentul începerii tratamentului) | Întrerupere permanentă |
| Simptomatic indiferent de FEVS | Întrerupere permanentă |

N/A = Neaplicabil

Tratamentul cu vemurafenib poate fi continuat în cazul în care se modifică doza de Cotellic, dacă starea clinică o impune.

*Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariţiei rabdomiolizei şi a creşterilor valorilor creatin fosfokinazei (CPK)*

*Rabdomioliză sau creşteri simptomatice ale valorilor CPK*

Tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt. Dacă rabdomioliza sau creşterile simptomatice ale valorilor CPK nu se ameliorează în decurs de 4 săptămâni, tratamentul cu Cotellic trebuie oprit permanent. În cazul în care severitatea se reduce cu cel puţin un grad în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu Cotellic poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, dacă starea clinică o impune. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi. Tratamentul cu vemurafenib poate fi continuat în condiţiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cotellic.

*Creşteri asimptomatice ale valorilor CPK*

Grad 4: Tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt. În cazul în care creşterile valorilor CPK nu scad până la grad ≤3 în interval de 4 săptămâni după întreruperea temporară a administrării, tratamentul cu Cotellic trebuie oprit permanent. În cazul îmbunătăţirii valorilor CPK până la grad ≤3 în interval de 4 săptămâni şi dacă starea clinică o impune, tratamentul cu Cotellic poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, iar pacientul trebuie atent monitorizat. Tratamentul cu vemurafenib poate fi continuat în condiţiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cotellic.

Grad ≤3: După ce rabdomioliza a fost exclusă ca diagnostic, nu este necesar ca dozele de Cotellic să fie modificate.

*Recomandări privind modificarea dozei de Cotellic în cazul utilizării concomitente cu vemurafenib*

*Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice*

În cazul apariţiei unor rezultate anormale de grad 1 şi 2 ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice, se va continua administrarea dozelor prescrise de Cotellic şi vemurafenib.

Grad 3: Tratamentul trebuie continuat cu dozele prescrise de Cotellic. Doza de vemurafenib poate fi redusă în funcţie de starea clinică. Citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vemurafenib.

Grad 4: Tratamentul cu Cotellic şi cu vemurafenib trebuie întrerupt. În cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice se remit până la gradul ≤1 în interval de 4 săptămâni, se va relua tratamentul cu Cotellic în doză mai mică cu 20 mg şi cel cu vemurafenib în doza stabilită în funcţie de starea clinică, conform Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzătoare medicamentelor respective.

Se va întrerupe tratamentul cu Cotellic şi cu vemurafenib în cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice nu se remit până la grad ≤1 în interval de 4 săptămâni sau dacă rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice de grad 4 survin din nou după o ameliorare iniţială.

*Fotosensibilitate*

Fotosensibilitatea de grad ≤2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă.

Fotosensibilitatea de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥3: Tratamentul cu Cotellic şi vemurafenib trebuie întrerupt până la remiterea acesteia până la gradul ≤1. Tratamentul poate fi reiniţiat fără modificarea dozei de Cotellic. Doza de vemurafenib trebuie redusă în funcţie de starea clinică, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informaţii suplimentare.

*Erupţie cutanată tranzitorie*

Erupţia cutanată tranzitorie poate surveni atât în cazul tratamentului cu Cotellic, cât şi cu vemurafenib. Doza de Cotellic şi/sau vemurafenib poate fi întreruptă temporar şi/sau redusă în funcţie de starea clinică.

În plus, dacă survine:

Erupţia cutanată tranzitorie de grad ≤2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă. Tratamentul cu Cotellic poate fi continuat fără modificarea dozei.

Erupţie cutanată tranzitorie acneiformă de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥3: Se vor respecta recomandările generale privind modificarea dozei de Cotellic din Tabelul 1. Tratamentul cu vemurafenib poate fi continuat în condiţiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cotellic (dacă starea clinică o impune).

Erupţie cutanată tranzitorie non-acneiformă sau maculopapulară de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥3: Tratamentul cu Cotellic poate fi continuat fără modificarea dozei dacă starea clinică o impune. Doza de vemurafenib poate fi întreruptă temporar şi/sau redusă, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informaţii suplimentare.

*Prelungirea intervalului QT*

Dacă, pe durata tratamentului, intervalul QT corectat (QTc) depăşeşte 500 msec, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vemurafenib (pct. 4.2) pentru informaţii privind modificarea dozelor de vemurafenib. Nu este necesară modificarea dozei de Cotellic atunci când este administrat în asociere cu vemurafenib.

Grupe speciale de pacienţi

*Pacienţi vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu vârsta ≥65 ani.

*Insuficienţă renală*

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată conform analizei de farmacocinetică populaţională (vezi pct. 5.2). Datele privind utilizarea Cotellic la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate, prin urmare nu poate fi exclusă apariţia unui efect. Cotellic trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi cu insuficienţă renală severă.

*Insuficienţă hepatică*

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, concentraţiile de cobimetinib liber pot fi mai mari comparativ cu cei cu funcţie hepatică normală (vezi pct. 5.2). Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice pot surveni în timpul tratamentului cu medicamentul Cotellic şi se recomandă precauţie la pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4).

*Pacienţi de altă rasă decât cea caucaziană*

Siguranţa şi eficacitatea Cotellic au fost stabilite numai la pacienţii de rasă caucaziană.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Cotellic la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Cotellic este destinat administrării orale.Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Înainte de iniţierea tratamentului asociat cu Cotellic şi vemurafenib, prezenţa mutaţiei BRAF V600 trebuie confirmată prin intermediul unui test validat.

Cotellic în asociere cu vemurafenib la pacienţii care au prezentat progresia bolii după administrarea unui inhibitor BRAF

Există date limitate privind administrarea Cotellic în asociere cu vemurafenib la pacienţii care au prezentat progresia bolii după administrarea anterioară a unui inhibitor BRAF. Aceste date evidenţiază faptul că eficacitatea asocierii va fi mai mică la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.1). Prin urmare, înaintea administrării acestei asocieri de medicamente, trebuie luate în considerare alte opţiuni de tratament la această categorie de pacienţi care au fost trataţi anterior cu un inhibitor BRAF. Nu a fost stabilită succesiunea administrării tratamentelor după apariţia progresiei bolii în urma tratamentului cu un inhibitor BRAF.

Cotellic în asociere cu vemurafenib la pacienţii cu metastaze cerebrale

Datele limítate arată că, siguranţa asocierii dintre Cotellic şi vemurafenib la pacienţii cu melanom cu mutaţie BRAF V600 pozitivă, care a metastazat la nivel cerebral, este în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Cotellic în asociere cu vemurafenib. Eficacitatea asocierii Cotellic și vemurafenib la acești pacienți nu a fost evaluată. Activitatea la nivel cerebral a Cotellic nu este cunoscută (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Hemoragie

Pot apărea evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii majore (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauţie la pacienţii cu factori de risc suplimentari pentru sângerări, cum sunt metastaze cerebrale şi/sau la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente care cresc riscul de sângerare (inclusiv antiagregante plachetare sau anticoagulante). Pentru conduita în cazul hemoragiilor, vezi pct. 4.2.

Retinopatie seroasă

Retinopatia seroasă (acumularea de fluid între straturile retiniene) a fost observată la pacienţii trataţi cu inhibitori ai MEK, inclusiv Cotellic (vezi pct. 4.8). Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca fiind de tip corioretinopatie sau dezlipire de retină.

Intervalul median de timp până la primul eveniment de tip retinopatie seroasă a fost de 1 lună (interval 0‑9 luni). Majoritatea evenimentelor observate în studiile clinice s-au remis sau s-au ameliorat până la gradul 1 asimptomatic, după întreruperea administrării sau scăderea dozei.

Pacienţii trebuie evaluaţi la fiecare vizită pentru a depista simptomele sugestive pentru instalarea sau agravarea tulburărilor vizuale. Dacă se identifică astfel de simptome, se recomandă o examinare oftalmologică.Dacă se stabileşte diagnosticul de retinopatie seroasă, tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt până când simptomele vizuale se reduc până la grad ≤1. Retinopatia seroasă poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

Disfuncţie ventriculară stângă

Scăderea FEVS faţă de momentul iniţierii tratamentului a fost raportată la pacienţi trataţi cu Cotellic (vezi pct. 4.8). Intervalul median de timp până la debutul evenimentelor a fost de 4 luni (1‑13 luni).

FEVS trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului pentru a stabili valorile iniţiale, apoi după prima lună de tratament şi cel puţin la fiecare 3 luni sau în funcţie de starea clinică până la oprirea acestuia. Scăderea FEVS faţă de momentul iniţial poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

La toţi pacienţii care reiau tratamentul cu o doză mai mică de Cotellic trebuie să se determine FEVS după aproximativ 2 săptămâni, 4 săptămâni, 10 săptămâni şi 16 săptămâni şi ulterior în funcţie de starea clinică.

Nu au fost evaluaţi pacienţii cu FEVS iniţial mai mic decât limita inferioară a normalului (LIN) stabilită la nivel instituţional sau mai mică de 50%.

Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice

Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice pot apărea atunci când Cotellic este utilizat în asociere cu vemurafenib şi când vemurafenib este utilizat în monoterapie (citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia).

Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice, în special creşteri ale valorilor alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi fosfatazei alcaline (ALP), au fost observate la pacienţii trataţi concomitent cu Cotellic şi vemurafenib (vezi pct. 4.8).

Rezultatele anormale ale funcţiei hepatice trebuie monitorizate prin teste de laborator înainte de iniţierea terapiei asociate şi lunar pe durata tratamentului sau mai frecvent în funcţie de starea clinică (vezi pct. 4.2).

Rezultatele anormale de grad 3 ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice trebuie gestionate prin întreruperea temporară a tratamentului cu vemurafenib sau prin scăderea dozei. Rezultatele anormale de grad 4 ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice se gestionează prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu Cotellic şi vemurafenib (vezi pct. 4.2).

Rabdomioliză şi creşterea valorilor CPK

La pacienţii trataţi cu Cotellic s-a raportat apariţia rabdomiolizei (vezi pct. 4.8).

În cazul în care se diagnostichează rabdomioliza, se întrerupe tratamentul cu Cotellic, iar valorile CPK şi alte simptome se monitorizează până la dispariţia acesteia. În funcţie de severitatea rabdomiolizei, poate fi necesară reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2)

De asemenea, la pacienţii trataţi cu Cotellic plus vemurafenib în studiile clinice, au survenit creşteri de grad 3 şi 4 ale valorilor CPK, inclusiv creşteri asimptomatice faţă de valorile iniţiale (vezi pct. 4.8). Intervalul median de timp până la primul eveniment de grad 3 sau 4 de creştere a valorilor CPK a fost de 16 zile (interval: 11 zile - 10 luni); intervalul median până la dispariţie a fost de 16 zile (interval: 2 zile - 15 luni).

Valorile serice ale CPK şi creatininei trebuie determinate înainte de începerea tratamentului, pentru stabilirea reperelor iniţiale, iar apoi monitorizate lunar pe durata tratamentului sau în funcţie de starea clinică. În cazul în care se depistează valori serice crescute ale CPK, se verifică prezenţa semnelor şi simptomelor de rabdomioliză sau a altor cauze. În funcţie de severitatea simptomelor sau de gradul creşterii valorilor CPK, poate fi necesară reducerea dozelor, întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Diaree

La pacienţii trataţi cu Cotellic au fost raportate cazuri de diaree de grad ≥3 şi severă. Diareea trebuie gestionată prin administrarea de antidiareice şi terapie suportivă. În cazul diareei de grad ≥3 care apare în pofida administrării terapiei suportive, tratamentul cu Cotellic şi vemurafenib trebuie întrerupt temporar până la ameliorarea până la grad ≤1. În cazul în care diareea de grad ≥3 recidivează, se vor scădea dozele de Cotellic şi vemurafenib (vezi pct. 4.2).

Interacţiuni medicamentoase: inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată pe durata tratamentului cu Cotellic. Se recomandă precauţie în cazul utilizării unui inhibitor moderat al CYP3A4 concomitent cu Cotellic. Dacă nu se poate evita utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic sau moderat al CYP3A, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea reacţiilor adverse şi doza va fi modificată dacă starea clinică o impune (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Dacă, pe durata tratamentului, intervalul QTc depăşeşte 500 msec, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vemurafenib, pct. 4.2 şi 4.4.

Excipienţi

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbţie a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat, adică practic “nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efectele altor medicamente asupra cobimetinib

*Inhibitori ai CYP3A*

Cobimetinib este metabolizat pe calea CYP3A, ASC corespunzătoare cobimetinib crescând de aproximativ 7 ori în prezenţa unui inhibitor puternic al CYP3A (itraconazol) la voluntari sănătoşi. Amploarea interacţiunii ar putea fi mai mică la pacienţi.

*Inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4.)*

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată pe durata tratamentului cu cobimetinib. Printre inhibitorii puternici ai CYP3A4 se numără ritonavir, cobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, posaconazol, nefazodonă şi suc de grepfrut. Dacă nu se poate evita utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea reacţiilor adverse. Se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu cobimetinib pe durata utilizării pe termen scurt (7 zile sau mai puţin) a inhibitorilor puternici ai CYP3A.

*Inhibitori moderaţi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4.)*

Se recomandă precauţie în cazul utilizării concomitente a cobimetinib şi a inhibitorilor moderaţi ai CYP3A. Printre inhibitorii moderaţi ai CYP3A4 se numără amiodaronă, eritromicină, fluconazol, miconazol, diltiazem, verapamil, delavirdină, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. În cazul utilizării concomitente a cobimetinib cu un inhibitor moderat al CYP3A, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea reacţiilor adverse.

*Inhibitori slabi ai CYP3A4*

Cobimetinib poate fi administrat concomitent cu inhibitori slabi ai CYP3A, fără a fi necesară ajustarea dozei.

*Inductori ai CYP3A*

Cu toate că administrarea concomitentă a cobimetinib cu un inductor puternic al CYP3A nu a fost investigată într-un studiu clinic, este posibilă o reducere a expunerii la cobimetinib. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor moderaţi şi puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, rifampicină, fenitoină şi sunătoare). Se vor utiliza alte medicamente, cu efect inductor absent sau minim asupra CYP3A. Având în vedere faptul că este de aşteptat scăderea semnificativă a concentraţiilor de cobimetinib în cazul administrării concomitente cu inductori moderaţi şi puternici ai CYP3A, eficacitatea individuală ar putea fi compromisă.

*Inhibitori ai glicoproteinei P*

Cobimetinib este substrat al glicoproteinei P (P-gp). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor P-gp, cum sunt ciclosporina şi verapamilul, poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale cobimetinib.

Efectele cobimetinib asupra altor medicamente

*Substraturi ale CYP3A şi CYP2D6*

Un studiu clinic de evaluare a interacţiunilor medicamentoase efectuat la pacienţi cu neoplazii a demonstrat faptul că utilizarea concomitentă a cobimetinib nu a influenţat concentraţiile plasmatice ale midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) şi ale dextrometorfan (un substrat sensibil al CYP2D6).

*Substraturi ale CYP1A2*

*In vitro,* cobimetinib este un inductor potenţial al CYP1A2 şi prin urmare, poate reduce expunerea substraturilor acestei enzime, de exemplu teofilina. Nu s-au efectuat studii clinice de evaluare a interacţiunilor medicamentoase pentru a investiga relevanţa clinică a acestei observaţii.

*Substraturi ale BCRP*

*In vitro,* cobimetinib este un inhibitor moderat al proteinei de rezistenţă în cancerul de sân (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein). Nu s-au efectuat studii clinice de evaluare a interacţiunilor medicamentoase pentru a investiga această observaţie şi nu se poate exclude inhibarea relevantă clinic a BCRP la nivel intestinal.

Alte medicamente antineoplazice

*Vemurafenib*

Nu există dovezi privind existenţa unei interacţiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic între cobimetinib şi vemurafenib la pacienţii cu melanom inoperabil sau metastazat şi de aceea nu există recomandări privind ajustarea dozei.

Efectele cobimetinib asupra sistemelor de transport pentru medicamente

Studiile *in vitro* demonstrează că, deşi cobimetinib nu este substrat pentru transportorii cu rol de preluare de la nivel hepatic OATP1B1, OATP1B3 şi OCT1, are un efect de inhibare uşoară asupra acestora. Relevanţa clinică a acestor observaţii nu a fost investigată.

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepţia

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze două metode contraceptive eficace, cum sunt prezervativul sau altă metodă de barieră (cu spermicid, dacă este disponibil), pe durata tratamentului cu Cotellic şi timp de cel puţin trei luni după oprirea tratamentului.

Sarcina

Nu există datele privind utilizarea Cotellic la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte letale la nivel embrionar şi malformaţii fetale ale vaselor mari şi ale craniului (vezi pct. 5.3). Cotellic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care tratamentul este absolut necesar şi după analiza atentă a necesităţilor mamei şi a riscului pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă cobimetinib se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou‑născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Cotellic, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele privind efectele cobimetinib la om sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii la animale privind funcţia de reproducere, însă s-au observat efecte adverse asupra organelor reproducătoare (vezi pct. 5.3), a căror relevanţă clinică nu se cunoaşte.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Cotellic are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat tulburări vizuale la unii pacienţi trataţi cu cobimetinib în timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.4 şi 4.8). Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în cazul în care apar tulburări vizuale sau orice alte efecte adverse care le pot reduce capacităţile.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa utilizării Cotellic în asociere cu vemurafenib a fost evaluată la 247 de pacienţi cu melanom în stadiu avansat şi mutaţie BRAF V600 în studiul GO28141. Intervalul median până la debutul primelor evenimente adverse de grad ≥3 a fost de 0,6 luni în braţul de tratament cu Cotellic plus vemurafenib, comparativ cu 0,8 luni în braţul de tratament cu placebo plus vemurafenib.

Siguranţa utilizării Cotellic în asociere cu vemurafenib a fost de asemenea evaluată la 129 de pacienţi cu melanom în stadiu avansat şi mutaţie BRAF V600 în studiul NO25395. Profilul de siguranţă observat în studiul NO25395 a fost în concordanţă cu cel observat în studiul GO28141.

În studiul GO28141, cele mai frecvente reacţii adverse (>20%), observate cu o frecvenţă mai mare în braţul în care s-au administrat Cotellic şi vemurafenib, au fost diaree, erupţie cutanată tranzitorie, greaţă, pirexie, reacţie de fotosensibilitate, creşterea valorilor alanin aminotransferazei, creşterea valorilor aspartat aminotransferazei, creşterea valorilor creatin fosfokinazei serice şi vărsături. Cele mai frecvente reacţii adverse (>20%), observate cu o frecvenţă mai mare în braţul în care s-au administrat placebo şi vemurafenib, au fost artralgia, alopecia şi hiperkeratoza. Fatigabilitatea a fost observată cu aceeaşi frecvenţă în ambele braţe de tratament.

Vă rugăm să citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vemurafenib pentru descrierea completă a tuturor reacţiilor adverse asociate cu tratamentul cu vemurafenib.

Prezentarea reacţiilor adverse sub formă de tabel

Prezentarea reacţiilor adverse (RA) se bazează pe rezultatele provenite dintr-un studiu de fază III multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (GO28141) care a evaluat siguranţa şi eficacitatea tratamentului asociat cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu vemurafenib în monoterapie la pacienţi cu mutaţie BRAF V600 netrataţi anterior şi melanom inoperabil avansat local (Stadiul IIIc) sau metastazat (Stadiul IV).

Frecvenţa RA se bazează pe analiza profilului de siguranţă la pacienţii trataţi cu cobimetinib şi vemurafenib şi monitorizaţi o perioadă mediană de 11,2 luni (data limită de cumulare a datelor, 19 septembrie 2014).

RA raportate la pacienţii cu melanom sunt enumerate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme şi organe, în funcţie de frecvenţă şi de gradul de severitate. Pentru categoriile de frecvenţă a fost utilizată următoarea convenţie:

Foarte frecvente ≥ 1/10

Frecvente ≥ 1/100 şi < 1/10

Mai puţin frecvente ≥ 1/1000 şi < 1/100

Rare ≥ 1/10.000 şi < 1/1000

Foarte rare < 1/10000

Tabelul 3 enumeră reacţiile adverse despre care se consideră că sunt asociate cu utilizarea Cotellic. În fiecare categorie de frecvenţă, RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severităţii şi au fost raportate conform NCI-CTCAE versiunea 4.0 (criteriile comune de evaluare a toxicităţii) pentru evaluarea toxicităţii în studiul GO28141.

**Tabelul 3 Reacţii adverse la medicament (RAM) care au apărut la pacienţii trataţi cu Cotellic în asociere cu vemurafenib, în studiul GO28141^**

| **Aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)** |  | Carcinom bazocelular, carcinom cutanat cu celule scuamoase\*\*, keratoacantom\*\* |  |
| **Tulburări hematologice şi limfatice**  | Anemie |  |  |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie**  |  | Deshidratare, hipofosfatemie, hiponatremie, hiperglicemie |  |
| **Tulburări oculare**  | Retinopatie seroasăa, vedere înceţoşată | Scăderea acuităţii vizuale |  |
| **Tulburări vasculare**  | Hipertensiune arterială, hemoragii\* |  |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale**  |  | Pneumonită |  |
| **Tulburări gastro-intestinale**  | Diaree, greaţă, vărsături, stomatită |  |  |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat**  | Fotosensibilitateb, erupţie cutanată tranzitorie, erupţie cutanată tranzitorie maculo-papulară, dermatită acneiformă, hiperkeratoză\*\*, pruritc, xerodermiec |  |  |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** |  |  | Rabdomioliză\*\*\* |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**  | Pirexie, frisoane, edem perifericc |  |  |
| **Investigaţii diagnostice**  | Creşterea valorilor CPK serice, creşterea valorilor ALT, creşterea valorilor AST, creşterea valorilor gamma-glutamiltransferazei (GGT), creşterea valorilor ALP serice  | Scăderea fracţiei de ejecţie, creşterea valorilor bilirubinei serice |  |

^ Data limită pentru acumularea informaţiilor 19 septembrie 2014

\* Consultaţi paragraful *Hemoragii* din *“*Descrierea anumitor reacţii adverse”

\*\* Consultaţi paragraful *Carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoacantom şi hiperkeratoză* din “Descrierea anumitor reacţii adverse”.

\*\*\* Consultaţi paragraful *Rabdomioliză* de la punctul „Descrierea anumitor reacţii adverse“.

a Include atât evenimentele de corioretinopatie, cât şi cele de dezlipire de retină, sugestive pentru retinopatia seroasă (vezi pct. 4.4)

b Cifra combinată include cazurile de reacţie de fotosensibilitate, arsuri solare, dermatită solară, elastoză actinică raportate

c RAM identificate într-un studiu cu cobimetinib în monoterapie (ML29733; studiu din SUA). Totuși, aceste RAM au fost raportate în studiile clinice și pentru asocierea cobimetinib plus vemurafenib, efectuate la pacienți cu melanom inoperabil sau metastazat.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Hemoragii*

Sângerările au fost raportate mai frecvent în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu braţul în care s-au administrat placebo şi vemurafenib (de orice tip şi de orice grad: 13% faţă de 7%). Timpul median până la primul debut a fost de 6,1 luni în braţul de tratament cu Cotellic plus vemurafenib.

Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2 şi nu au fost grave. Majoritatea evenimentelor s-au remis fără modificarea dozei de Cotellic. Evenimentele hemoragice majore (inclusiv hemoragie intracraniană şi la nivelul tractului gastrointestinal) au fost raportate după perioada de punere pe piaţă. Riscul de hemoragie poate fi crescut în cazul administrării concomitente cu medicamente antiagregante plachetare sau anticoagulante. Dacă hemoragia apare, aceasta trebuie tratată conform practicii clinice (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

*Rabdomioliză*

Rabdomioliza a fost raportată în perioada de după punerea pe piaţă. Semnele sau simptomele rabdomiolizei impun evaluarea clinică corespunzătoare şi tratament după caz, împreună cu modificarea dozei de Cotellic sau oprirea tratamentului în funcţie de severitatea reacţiei adverse (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

*Fotosensibilitate*

Fotosensibilitatea a fost observată cu o frecvenţă mai mare în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo şi vemurafenib (47% faţă de 35%). Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2, cele de grad ≥3 survenind la 4% dintre pacienţii din grupul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu 0% în braţul în care s-au administrat placebo şi vemurafenib.

Nu s-au observat tendinţe în ceea ce priveşte intervalul de timp până la debutul evenimentelor de grad ≥3. Evenimentele de fotosensibilitate de grad ≥3 în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib au fost tratate cu medicamente topice de primă intenţie şi întreruperea temporară a administrării cobimetinib şi vemurafenib (vezi pct. 4.2).

Nu s-au observat semne de fototoxicitate în cazul utilizării Cotellic în monoterapie.

*Carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoacantom şi hiperkeratoză*

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase a fost raportat cu o frecvenţă mai mică în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo şi vemurafenib (de orice grad: 3% faţă de 13%). Keratoacantomul a fost raportat cu o frecvenţă mai mică în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo şi vemurafenib (de orice grad: 2% faţă de 9%). Hiperkeratoza a fost raportată cu o frecvenţă mai mică în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo şi vemurafenib (de orice grad: 11% faţă de 30%).

*Retinopatie seroasă*

La pacienţii trataţi cu Cotellic s-au raportat cazuri de retinopatie seroasă (vezi pct. 4.4.). Se recomandă testare oftalmologică la pacienţii care raportează instalarea sau agravarea unor tulburări vizuale. Retinopatia seroasă poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau oprirea permanentă a tratamentului (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

*Disfuncţie ventriculară stângă*

La pacienţii trataţi cu Cotellic a fost raportată scăderea FEVS faţă de valoarea iniţială (vezi pct. 4.4). FEVS trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului pentru a stabili valorile iniţiale, apoi după prima lună de tratament şi cel puţin la fiecare 3 luni sau în funcţie de starea clinică, până la oprirea tratamentului. Scăderea FEVS faţă de valoarea iniţială poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

*Rezultate anormale ale testelor de laborator*

*Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice*

La pacienţii trataţi cu Cotellic în asociere cu vemurafenib au fost observate rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice, mai precis ale valorilor ALT, AST şi ALP (vezi pct. 4.4).

Funcţia hepatică trebuie monitorizată prin teste de laborator înainte de iniţierea terapiei asociate şi lunar pe durata tratamentului sau mai frecvent în funcţie de starea clinică (vezi pct. 4.2).

*Creşterea valorilor creatin fosfokinazei serice*

În studiul GO28141, au fost observate creşteri asimptomatice ale valorilor CPK serice cu o frecvenţă mai mare în braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo şi vemurafenib (vezi pct. 4.2 şi pct. 4.4). În fiecare braţ de tratament al studiuluia fost observatun eveniment de rabdomioliză, cu creşteri concomitente ale valorilor CPK serice.

Tabelul 4 prezintă frecvenţa rezultatelor anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice şi a creşterii valorilor creatin fosfokinazei de orice grad şi de grad 3-4.

**Tabelul 4 Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcţiei hepatice şi ale altor analize de laborator observate în studiul de fază III GO28141**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Modificări raportate în analizele de laborator** | **Cobimetinib şi vemurafenib****(n = 247)** **(%)** | **Placebo şi vemurafenib****(n = 246)****(%)** |
|  | **De orice grad** | **Grad 3‑4** | **De orice grad** | **Grad 3‑4** |
| **Teste de laborator de evaluare a funcţiei hepatice**  |
| Creşterea valorilor ALP | 69 | 7 | 55 | 3 |
| Creşterea valorilor ALT | 67 | 11 | 54 | 5 |
| Creşterea valorilor AST | 71 | 7 | 43 | 2 |
| Creşterea valorilor GGT | 62 | 20 | 59 | 17 |
| Creşterea valorilor bilirubinei serice | 33 | 2 | 43 | 1 |
| **Alte rezultate anormale ale testelor de laborator** |
| Creşterea valorilor CPK serice | 70 | 12 | 14 | <1 |

Grupe speciale de pacienţi

*Pacienţi vârstnici*

În studiul de fază III efectuat cu terapia asociată cu Cotellic şi vemurafenib la pacienţi cu melanom inoperabil sau metastazat (n=247), 183 de pacienţi (74%) au avut vârsta <65 de ani şi 44 de pacienţi (18%) între 65 şi 74 de ani, 16 (6%) între 75‑84 de ani şi 4 pacienţi (2%) au avut vârsta ≥85 ani. Proporţia de pacienţi care au prezentat evenimente adverse (EA) a fost similară la pacienţii cu vârsta <65 de ani şi la cei cu vârsta ≥65 de ani. A existat o probabilitate mai mare ca pacienţii cu vârsta ≥65 de ani să prezinte evenimente adverse severe (EAS) şi EA care să ducă la întreruperea tratamentului cu cobimetinib, comparativ cu cei cu vârsta <65 de ani.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranța Cotellic la copii și adolescenți nu a fost pe deplin stabilită. Siguranța Cotellic a fost evaluată într-un studiu multicentric, în regim deschis, cu creșterea dozei, la 55 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, având tumori solide. Profilul de siguranță al Cotellic la acești pacienți a fost în concordanţă cu cel observat la populația adultă (vezi pct. 5.2).

*Insuficienţă renală*

Nu s-au efectuat studii de evaluare a proprietăţilor farmacocinetice la pacienţi cu insuficienţă renală. Pe baza rezultatelor analizei farmacocinetice populaţionale, nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală de la uşoară la moderată. Datele provenite din utilizarea Cotellic la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt minime. Cotellic trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

*Insuficienţă hepatică*

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţi cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2)

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu există niciun fel de experienţă provenită din studiile clinice efectuate la om privind supradozajul. În cazul în care se suspectează un supradozaj, cobimetinib trebuie întrerupt şi se va iniţia terapie suportivă. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu cobimetinib.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, inhibitori ai proteinkinazei, codul ATC: L01EE02

Mecanism de acţiune

Cobimetinib este un inhibitor reversibil, selectiv, alosteric, cu administrare pe cale orală, care blochează calea proteinkinazei activate de mitogen (MAPK), ţintind kinazele 1 şi 2 activate de mitogen reglate de semnale extracelulare (MEK 1 şi MEK 2), ceea ce determină inhibarea fosforilării kinazelor 1 şi 2 reglate de semnalul extracelular (ERK 1 şi ERK 2). Prin urmare, cobimetinib blochează proliferarea celulară indusă de calea MAPK prin inhibarea nodului de semnalizare MEK1/2.

În modelele preclinice, utilizarea asociată a cobimetinib şi vemurafenib a demonstrat că inhibă, prin acţiunea ţintită simultană asupra proteinelor BRAF V600 cu mutaţii şi a proteinelor MEK din celulele tumorale din melanom,reactivarea căii MAPK prin intermediul MEK1/2, ducând la un efect mai puternic de inhibare a semnalizării intracelulare şi la scăderea proliferării celulare la nivel tumoral.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Există date limitate în ceea ce priveşte siguranţa şi nu există date în ceea ce priveşte eficacitatea administrării Cotellic în asociere cu vemurafenib la pacienţii cu metastaze la nivel cerebral. Nu există date la pacienţii cu melanom malign non-cutanat.

*Studiul GO28141 (coBRIM)*

Studiul GO28141 este un studiu de fază III multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, de evaluare a siguranţei şi eficacităţii Cotellic în asociere cu vemurafenib, comparativ cu vemurafenib şi placebo, la pacienţi cu melanom inoperabil, avansat local, cu mutaţie BRAF V600 (Stadiul IIIc) sau cu melanom metastazat (Stadiul IV), netrataţi anterior.

Numai pacienţii cu scoruri ale performanţei ECOG 0 şi 1 au fost înrolaţi în studiul GO28141. Pacienţii cu un scor al performanţei ECOG de 2 sau mai mare, au fost excluşi din studiu.

După confirmarea prezenţei mutaţiei BRAF V600, folosind testul cobas® 4800 de depistare a mutaţiei BRAF V600, 495 de pacienţi cu melanom inoperabil avansat local sau metastazat şi care nu au fost trataţi anterior cu niciun tratament au fost randomizaţi pentru a li se administra fie:

• Placebo o dată pe zi în zilele 1‑21 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile şi 960 mg vemurafenib de două ori pe zi în zilele 1‑28, sau

• Cotellic 60 mg o dată pe zi, în zilele 1‑21 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile şi vemurafenib 960 mg de două ori pe zi, în zilele 1‑28.

Supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) conform evaluării de către investigator (INV) a fost criteriul final de evaluare principal. Criteriile finale secundare de evaluare a eficacităţii au inclus supravieţuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv, durata răspunsului (DR), conform evaluării de către INV şi SFP conform evaluării de către un grup independent de evaluare (IRF - Independent Review Facility).

Printre cele mai importante caracteristici iniţiale s-au numărat: 58% dintre pacienţi au fost bărbaţi, vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval 23 - 88 ani), 60% au avut melanom metastazat stadiul M1c, iar proporţia pacienţilor cu valori crescute ale LDH a fost de 46,3% în braţul de tratament cu cobimetinib şi vemurafenib şi de 43,0% în cel în care s-au administrat placebo şi vemurafenib.

În studiul GO28141, 89 de pacienţi (18,1%) au avut vârsta între 65 şi 74 de ani, 38 de pacienţi (7,7%) între 75 şi 84 de ani şi 5 pacienţi (1,0%) vârsta de 85 ani sau mai mult.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 5.

**Tabelul 5 Rezultatele de eficacitate provenite din studiul GO28141 (coBRIM)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Cotellic + vemurafenib N=247**  | **Placebo + vemurafenib****N=248**  |
| **Criteriu final de evaluare principal**a,f |
| **Supravieţuirea fără progresie a bolii (SFP)** |
| Mediana (luni)(IÎ 95%) | 12,3 (9,5, 13,4)  | 7,2 (5,6, 7,5)  |
| Rata de risc (IÎ 95%) b | 0,58 (0,46; 0,72) |
| **Criterii-cheie finale de evaluare secundarea,f**  |
| **Supravieţuirea generală (SG)g** |
| Mediana (luni)(IÎ 95%) | 22,3 (20,3, NE) | 17,4 (15,0, 19,8) |
| Rata de risc (IÎ 95%)b | 0,70 (IÎ 95%: 0,55, 0,90)(valoarea p = 0,0050e) |
| **Rata de răspuns obiectiv (RRO)** | 172 (69,6%) | 124 (50,0%) |
| (IÎ 95%) pentru RROc | (63,5%, 75,3%) | (43,6%, 56,4%) |
| Diferenţa asociată RRO, % (IÎ 95%)d | 19,6 (11,0, 28,3) |
| **Cel mai bun răspuns general** |  |  |
| Răspuns complet | 39 (15,8%) | 26 (10,5%) |
| Răspuns parţial  | 133 (53,8%) | 98 (39,5%) |
| Boală stabilă | 44 (17,8%) | 92 (37,1%) |
| **Durata răspunsului (DR)** |  |  |
| Mediana DR (luni)(IÎ 95%) pentru mediană | 13(11,1, 16,6) | 9,2(7,5, 12,8) |

NE = neevaluabil

a Evaluat şi confirmat de investigator (INV) folosind criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1

b Analiză stratificată în funcţie de regiunea geografică şi de clasificarea metastazelor (stadiul bolii)

c Folosind metoda Clopper-Pearson

d Folosind metoda Hauck-Anderson

e Valoarea p pentru SG (0,0050) a intersectat limita pre-specificată (valoarea p <0,0499)

f Data limită pentru acumularea informaţiilor pentru această analiză actualizată a SFP şi criteriile-cheie finale de evaluare secundare reprezentate de RRO, cel mai bun răspuns general şi DR este 16 ianuarie 2015. Perioada mediană a urmăririi a fost de 14,2 luni.

g Data limită pentru acumularea informaţiilor pentru analiza finală a SG este 28 august 2015, iar perioada mediană a urmăririi a fost de 18,5 luni.

Analiza primară pentru studiul GO28141 s-a desfăşurat cu datele obţinute până la 9 mai 2014. La pacienţii din braţul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib, a fost observată o îmbunătăţire semnificativă a criteriului principal final de evaluare, SFP evaluată de către investigator, comparativ cu pacienţii din braţul în care a fost administrat placebo în asociere cu vemurafenib (RR 0,51 (0,39; 0,68); valoarea-p < 0,0001). Valoarea mediană estimată a SFP evaluate de către investigator a fost de 9,9 luni pentru braţul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib, comparativ cu 6,2 luni, în braţul în carea fost administrat placebo în asociere cu vemurafenib. Valoarea mediană estimată pentru SFP în urma evaluării independente a fost de 11,3 luni pentru braţul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib, comparativ cu 6,0 luni în braţul în care a fost administrat placebo în asociere cu vemurafenib (RR 0,60 (0,45; 0,79); valoarea-p=0,0003). Rata de răspuns obiectiv (RRO) în braţul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib a fost de 67,6%, comparativ cu 44,8% în braţul în care a fost administrat placebo în asociere cu vemurafenib. Diferenţa dintre RRG a fost de 22,9% (valoarea-p<0,0001).

Analiza finală a SG pentru studiul GO28141 s-a desfăşurat cu datele obţinute până la 28 august 2015. În rândul pacienţilor trataţi cu Cotellic şi vemurafenib s-a observat creşterea semnificativă a SG comparativ cu cel în care s-a administrat placebo şi vemurafenib (Figura 1). Estimările privind SG la 1 an (75%) şi la 2 ani (48%) pentru braţul de tratament cu Cotellic şi vemurafenib au fost mai mari decât cele asociate braţului de tratament cu placebo şi vemurafenib (64% şi, respectiv, 38%).

**Figura 1 Curbele Kaplan-Meier conform datelor finale privind supravieţuirea generală – populaţia cu intenţie de tratament (data limită a acumulării informaţiilor: 28 august 2015)**

****

**Figura 2: Reprezentare a valorilor ratei de risc pentru analizele pe subgrupuri ale datelor finale privind supravieţuirea generală – populaţia cu intenţie de tratament (data limită a acumulării informaţiilor: 28 august 2015)**



Starea generală de sănătate / calitatea vieţii asociată stării de sănătate conform raportării de către pacient au fost măsurate folosind chestionarul EORTC de evaluare a calităţii vieţii (QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire – Core 30). Scorurile pentru toate domeniile funcţionale şi majoritatea simptomelor (pierderea apetitului alimentar, constipaţie, greaţă şi vărsături, dispnee, durere, fatigabilitate) au demonstrat că modificarea medie faţă de valoarea iniţială a fost similară între cele două braţe de tratament şi nu au evidenţiat o modificare semnificativă din punct de vedere clinic (modificare ≤ 10 puncte pentru toate scorurile faţă de iniţial).

*Studiul NO25395 (BRIM7)*

Eficacitatea utilizării Cotellic a fost evaluată într-un studiu de fază Ib, NO25395, conceput pentru a evalua siguranţa, tolerabilitatea, farmacocinetica şi eficacitatea tratamentului asociat cu Cotellic şi vemurafenib pentru tratamentul pacienţilor cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutaţie BRAFV600 (conform rezultatelor testului cobas® 4800 de depistare a mutaţiei BRAF V600).

În acest studiu, 129 de pacienţi au fost trataţi cu Cotellic şi vemurafenib: 63 nu au fost anterior trataţi cu un inhibitor al BRAF (iBRAF), iar la 66 de pacienţi a survenit progresia bolii sub tratament anterior cu vemurafenib. Dintre cei 63 de pacienţi netrataţi anterior cu un iBRAF, 20 au primit anterior terapie sistemică pentru melanomul în stadiu avansat, în majoritatea cazurilor (80%) aceasta constând în imunoterapie.

Rezultatele obţinute pentru pacienţii netrataţi anterior cu un iBRAF din studiul NO25395 au fost în general în concordanţă cu cele din studiul GO28141. Aceşti pacienţi netrataţi anterior cu un iBRAF (n=63) au obţinut o rată de răspuns obiectiv de 87%, incluzând răspuns complet la 16% dintre pacienţi. Durata mediană a răspunsului a fost de 14,3 luni. Durata mediană a SFP la pacienţii netrataţi anterior cu un iBRAF a fost de 13,8 luni, intervalul median al urmăririi fiind de 20,6 luni.

Dintre pacienţii la care boala a progresat sub tratament cu vemurafenib (n=66), rata de răspuns obiectiv a fost de 15%. Durata mediană a răspunsului a fost de 6,8 luni. Durata mediană a SFP la pacienţii la care boala a progresat sub tratament cu vemurafenib a fost de 2,8 luni, intervalul median al perioadei de monitorizare fiind de 8,1 luni.

La pacienţii netrataţi anterior cu un iBRAF, supravieţuirea generală mediană a fost de 28,5 luni (IÎ 95%, 23,3-34,6). La pacienţii la care boala a progresat sub tratament cu iBRAF, supravieţuirea generală mediană a fost de 8,4 luni (IÎ 95%, 6,7-11,1).

Copii şi adolescenţi

Pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica Cotellic a fost efectuat un studiu de fază I/II, multicentric, în regim deschis, cu creștere a dozei, la pacienți copii și adolescenți (< 18 ani, n=55). Studiul a inclus pacienți copii și adolescenți cu tumori solide cu activare a căii RAS/RAF/MEK/ERK cunoscută sau potențială, pentru care terapia standard s-a dovedit a fi ineficientă sau intolerabilă sau pentru care nu există opțiuni curative de tratament standard de îngrijire. Pacienții au fost tratați cu până la 60 mg de Cotellic pe cale orală o dată pe zi în Zilele 1-21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Rata globală de răspuns a fost scăzută, cu numai 2 răspunsuri parțiale (3,6%).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

După administrarea orală a unei doze de 60 mg la pacienţi cu neoplasm, cobimetinib a demonstrat o rată moderată de absorbţie, cu o durată mediană a Tmax de 2,4 ore. Valoarea medie a Cmax la starea de echilibru şi ASC0-24 au fost de 273 ng/ml şi, respectiv, 4340 ng.h/ml. Rata medie de acumulare la starea de echilibru a fost de aproximativ 2,4 ori. Cobimetinib are un profil farmacocinetic liniar în intervalul de doze cuprins între ~3,5 mg şi 100 mg.

Biodisponibilitatea absolută a cobimetinib a fost de 45,9% (IÎ 90%: 39,7%, 53,1%) la voluntari sănătoşi. Un studiu de bilanţ al greutăţii la om a fost efectuat la voluntari sănătoşi, demonstrând metabolizarea extensivă a cobimetinib şi eliminarea acestuia în materiile fecale. Acesta a fost absorbit în proporţie de ~88%, indicând nivelul crescut de absorbţie şi metabolismul de prim pasaj.

Profilul farmacocinetic al cobimetinib nu este modificat în cazul administrării după masă (cu un conţinut bogat de lipide), comparativ cu administrarea după repaus alimentar la voluntari sănătoşi. Deoarece alimentele nu modifică profilul farmacocinetic al cobimetinib, acesta poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuţie

*In vitro*, cobimetinib se leagă în proporţie de 94,8% de proteinele plasmatice umane. Nu s-a observat o legare preferenţială de eritrocitele umane (raport sânge:plasmă 0,93).

Volumul de distribuţie a fost de 1050 l la voluntari sănătoşi, cărora li s-a administrat intravenos o doză de 2 mg. Conform analizei de farmacocinetică populaţională, volumul de distribuţie observat a fost de 806 l la pacienţii cu neoplazii.

*In vitro*, cobimetinib este un substrat al gp-P. Transportul prin bariera hematoencefalică nu este cunoscut.

Metabolizare

Se pare că oxidarea de către CYP3A şi glucuronoconjugarea de către UGT2B7 sunt căile majore de metabolizare a cobimetinib. Cobimetinib este fracţiunea predominantă în plasmă. Nu s-au observat în plasmă metaboliţi rezultaţi prin oxidare care să depăşească 10% din doza marcată radioactiv circulantă totală sau metaboliţi specifici la om. Doza nemodificată identificată în materiile fecale şi urină a reprezentat 6,6% şi, respectiv 1,6% din doza administrată, indicând că, în principal, cobimetinib este supus metabolizării şi că eliminarea renală este minimă. Datele *in vitro* indică faptul că cobimetinib nu este un inhibitor al OAT1, OAT3 sau OAT2.

Eliminare

Cobimetinib şi metaboliţii acestuia au fost caracterizaţi într-un studiu de bilanţ al greutăţii, efectuat la voluntari sănătoşi. În medie, 94% din doză a fost recuperată în interval de 17 zile. Cobimetinib a fost metabolizat extensiv şi eliminat în materiile fecale.

După administrarea intravenoasă a unei doze de 2 mg de cobimetinib, clearance-ul mediu din plasmă (Cl) a fost de 10,7 l/oră. Cl mediu observat după administrarea orală a 60 mg la pacienţii cu neoplazii a fost de 13,8 l/oră. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare după administrarea orală a cobimetinib a fost de 43,6 ore (interval: 23,1 - 69,6 ore). Prin urmare, cobimetinib ar putea fi eliminat complet din circulaţia sistemică în interval de 2 săptămâni după oprirea tratamentului.

Grupe speciale de pacienţi

Conform unei analize de farmacocinetică populaţională, sexul, rasa, apartenenţa etnică, valoarea iniţială a scorului de performanţă ECOG, insuficienţa renală uşoară şi moderată nu au avut un efect asupra farmacocineticii cobimetinib. Valorile iniţiale ale vârstei şi greutăţii au fost identificate drept covariabile cu semnificaţie statistică pentru clearance-ul şi, respectiv, pentru volumul de distribuţie al cobimetinib. Cu toate acestea, analiza de sensibilitate sugerează că niciuna dintre aceste covariabile nu a avut un impact semnificativ clinic asupra expunerii la starea de echilibru.

*Sexul*

Sexul nu are un efect asupra expunerii la cobimetinib, conform unei analize de farmacocinetică populaţională care a inclus 210 femei şi 277  bărbaţi.

*Pacienţi vârstnici*

Vârsta nu are un efect asupra expunerii la cobimetinib, conform unei analize de farmacocinetică populaţională care a inclus 133 de pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

*Insuficienţă renală*

Pe baza datelor preclinice şi a studiului de bilanţ al greutăţii la om, cobimetinib este în principal metabolizat, eliminarea renală fiind minimă. Nu s-a efectuat un studiu de evaluare a farmacocineticii la pacienţi cu insuficienţă renală.

O analiză de farmacocinetică populaţională care a utilizat date de la 151 de pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei (Clcr) între 60 şi <90 ml/min), 48 de pacienţi cu insuficienţă renală moderată (Clcr între 30 şi <60 ml/min) şi 286 de pacienţi cu funcţie renală normală (Clcr ≥90 ml/min), a demonstrat că valoarea Clcr nu a avut o influenţă semnificativă asupra expunerii la cobimetinib. Conform analizei de farmacocinetică populaţională, insuficienţa renală de la uşoară la moderată nu influenţează expunerea la cobimetinib. Datele provenite din utilizarea Cotellic la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt minime.

*Insuficienţă hepatică*

Profilul farmacocinetic al cobimetinib a fost evaluat la 6 pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (Clasa A conform clasificării Child Pugh), 6 pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child Pugh), 6 pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child Pugh) şi 10 voluntari sănătoşi. Expunerile sistemice totale la cobimetinib după o doză unică au fost similare la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată comparativ cu voluntarii sănătoşi, în timp ce pacienţii cu insuficienţă hepatică severă au avut niveluri mai mici de expunere totală la cobimetinib (raport al mediei geometrice pentru ASC0-∞ de 0,69 comparativ cu voluntarii sănătoşi), aspect care nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Nivelurile de expunere la cobimetinib liber au fost similare la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată comparativ cu cei cu funcţie hepatică normală, în timp ce pacienţii cu insuficienţă hepatică severă au avut niveluri de expunere de aproximativ 2 ori mai mari (vezi pct. 4.2).

*Copii şi adolescenţi*

Doza maximă tolerată (MTD) la pacienții copii și adolescenți cu neoplazii a fost declarată la 0,8 mg/kg/zi pentru comprimate și, respectiv, 1,0 mg/kg/zi pentru suspensie orală. Expunerea geometrică medie la starea de echilibru la pacienții copii și adolescenți la o MTD declarată de 1,0 mg/kg/zi (suspensie orală) a fost de Cmax,ss 142 ng/ml (79,5%) și ASC0-24,ss 1862 ng.oră/ml (87,0%), care este cu aproximativ 50% mai scăzută, comparativ cu expunerea la pacienții adulți la o doză de 60 mg o dată pe zi.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea cobimetinib. Studiile standard privind genotoxicitatea efectuate cu cobimetinib au fost negative.

Nu s-au efectuat studii cu cobimetinib care să evalueze fertilitatea la animale. În studiile privind toxicitatea, s-au observat modificări degenerative la nivelul ţesuturilor reproducătoare, inclusiv creşterea apoptozei/necrozei corpilor luteali şi veziculei seminale, celulelor epiteliale de la nivelul epididimului şi vaginului la şobolan şi al celulelor epiteliale de la nivelul epididimului la câine. Nu se cunoaşte relevanţa clinică a acestor observaţii.

În cazul administrării la femele gestante de şobolan, cobimetinib a provocat mortalitate embrionară şi malformaţii fetale ale vaselor mari şi craniului la niveluri de expunere sistemică similare expunerii la om, obţinute în urma utilizării dozei recomandate.

Siguranţa cardiovasculară a cobimetinib în asociere cu vemurafenib nu a fost evaluată *in vivo*. *In vitro*, cobimetinib a provocat inhibarea moderată a canalelor ionice hERG (CI50 = 0,5 µM [266 ng/ml]), care este de aproximativ 18 ori mai mare decât concentraţiile plasmatice maxime (Cmax) corespunzătoare dozei de 60 mg care va fi disponibilă pe piaţă (Cmax pentru medicamentul liber = 14 ng/ml [0,03 µM]).

Studiile privind toxicitatea efectuate la şobolani şi câini au identificat modificări degenerative, în general reversibile, ale măduvei osoase, tractului gastrointestinal, pielii, timusului, glandei suprarenale, ficatului, splinei, ganglionilor limfatici, rinichiului, inimii, ovarelor şi vaginului la niveluri plasmatice de expunere mai mici decât cele care au eficacitate clinică. Toxicităţile limitatoare de doză au inclus ulceraţii cutanate, exsudat de suprafaţă şi acantoză la şobolan şi inflamaţie activă cronică şi degenerare esofagiană asociată cu grade diferite de gastroenteropatie la câine.

Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate, efectuat la pui de şobolan, expunerile sistemice la cobimetinib au fost între 2 şi 11 ori mai mari în ziua 10 post-naştere, comparativ cu ziua 38 post-naştere, când expunerile au fost similare celor de la adulţi. La puii de şobolan, administrarea cobimetinib a dus la modificări similare celor observate în studiile pivot privind toxicitatea efectuate la animale adulte, incluzând modificări degenerative reversibile la nivelul timusului şi ficatului, greutate redusă a splinei şi tiroidei/paratiroidei, creşterea valorii fosforului, bilirubinei şi a masei eritrocitare şi scăderea valorii trigliceridelor.Mortalitatea a survenit la pui ca urmare a administrării unei doze (3 mg/kg) care nu a provocat mortalitate la animalele adulte.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Comprimat

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E470b)

Înveliş filmat

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blister transparent din PVC/PVDC care conţin 21 de comprimate. Fiecare cutie conţine 63 de comprimate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1048/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 25 iunie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

• la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;

• la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului)

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cotellic 20 mg comprimate filmate

cobimetinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine hemifumarat de cobimetinib echivalent cu cobimetinib 20 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Comprimatele conţin şi lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

63 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1048/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

cotellic

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cotellic 20 mg comprimate filmate

cobimetinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Cotellic 20 mg comprimate filmate**

cobimetinib

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

• Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

• Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

• Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

• Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Cotellic şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Cotellic

3. Cum să luaţi Cotellic

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Cotellic

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Cotellic şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Cotellic**

Cotellic este un medicament pentru tratamentul cancerului, care conţine substanţa activă cobimetinib.

**Pentru ce se utilizează Cotellic**

Cotellic este utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi care prezintă un tip de cancer de piele denumit melanom, care s-a extins în alte părţi ale organismului sau care nu poate fi îndepărtat prin operaţie.

• Este utilizat împreună cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului denumit vemurafenib.

• Poate fi utilizat numai la pacienţii în cazul cărora cancerul are o modificare (mutaţie) a unei proteine denumite “BRAF”. Înainte de iniţierea tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a depista această mutaţie. Este posibil ca această modificare să fi determinat apariţia melanomului.

**Modul de acţiune a Cotellic**

Cotellic acţionează împotriva unei proteine cunoscute sub numele “MEK”, care este importantă pentru controlul creşterii celulelor canceroase. Atunci când Cotellic este utilizat în asociere cu vemurafenib (care ţinteşte proteina “BRAF” modificată), încetineşte şi mai mult sau opreşte dezvoltarea cancerului dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Cotellic**

**Nu luaţi Cotellic:**

• dacă sunteţi alergic la cobimetinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte să luaţi Cotellic.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Cotellic, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveţi:

• Sângerări

Cotellic poate determina apariţia de sângerări severe, în special la nivelul creierului sau stomacului (*vezi, de asemenea,* “*Sângerări severe” la pct. 4)*. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi apariţia unor sângerări neobişnuite sau oricare din aceste simptome: dureri de cap, ameţeală, senzaţie de slăbiciune, prezenţa sângelui în scaun sau scaune foarte închise la culoare şi vărsături însoţie de sânge.

• Probleme cu ochii

Cotellic poate cauza probleme ale ochilor (*vezi şi „Probleme cu ochii (vederea)” la pct. 4*). Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi oricare dintre următoarele simptome: vedere înceţoşată, vedere distorsionată, vedere parţială sau orice altă modificare a vederii pe durata tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va examina ochii dacă aveţi probleme de vedere noi sau agravate pe durata tratamentului cu Cotellic.

• Probleme cu inima

Cotellic poate scădea cantitatea de sânge pompat de către inimă (*vezi şi “Probleme cu inima” la pct. 4*). Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze teste înainte de începerea tratamentului cu Cotellic şi pe durata acestuia, pentru a determina cât de bine pompează inima sânge. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră în cazul în care simţiţi bătăi puternice ale inimii, bătăi rapide sau neregulate ale inimii sau dacă vă confruntaţi cu ameţeli, senzaţie de leşin, senzaţie de scurtare a respiraţiei, oboseală sau umflarea picioarelor.

• Probleme cu ficatul

Cotellic poate creşte concentraţia din sânge a anumitor enzime caracteristice ficatului, pe durata tratamentului. Medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge pentru a verifica aceste valori şi va monitoriza cât de bine funcţionează ficatul dumneavoastră.

• Probleme cu muşchii

Cotellic poate determina creşterea concentraţiei creatin fosfokinazei, o enzimă care se regăseşte mai ales la nivelul muşchilor, inimii şi creierului. Acesta poate fi un semn că există vătămări la nivelul muşchilor (rabdomioliză)(*vezi şi „Probleme cu muşchii“ la pct. 4*). Medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge pentru a verifica aceste valori. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi oricare dintre următoarele simptome: durere de muşchi, spasme ale muşchilor, slăbiciune sau urină închisă la culoare sau roşiatică.

• Diaree

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi diaree. Diareea severă poate provoca pierderea de lichide din organism (deshidratare). Respectaţi instrucţiunile medicului dumneavoastră privind ceea ce puteţi face pentru a preveni sau trata diareea.

**Copii şi adolescenţi**

Cotellic nu este recomandat pentru utilizarea la copii şi adolescenţi. Siguranţa şi eficacitatea Cotellic la persoanele cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

**Cotellic împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Aceasta deoarece Cotellic poate afecta acţiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influenţa acţiunea Cotellic.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Cotellic, dacă luaţi:

|  |  |
| --- | --- |
| **Medicament**  | **Ce tratează medicamentul** |
| itraconazol, claritromicină, eritromicină, telitromicină, voriconazol, rifampicină, posaconazol, fluconazol, miconazol | pentru unele infecţii fungice şi bacteriene |
| ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdină, amprenavir, fosamprenavir  | pentru infecţia HIV  |
| telaprevir | pentru hepatita C |
| nefazodonă | pentru depresie |
| amiodaronă | pentru bătăi neregulate ale inimii |
| diltiazem, verapamil | pentru valori crescute ale tensiunii arteriale  |
| imatinib | pentru cancer |
| carbamazepină, fenitoină | pentru crize epileptice |
| sunătoare | o plantă medicinală, utilizată pentru a trata depresia. Aceasta se eliberează fără prescripţie medicală. |

**Cotellic împreună cu alimente şi băuturi**

Evitaţi administrarea Cotellic împreună cu sucul de grepfrut, deoarece acesta poate creşte cantitatea de Cotellic din sângele dumneavoastră.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

• Cotellic nu este recomandat pentru utilizarea în timpul sarcinii – cu toate că efectele Cotellic nu au fost studiate la gravide, acesta poate provoca efecte nocive sau malformaţii congenitale permanente la copilul nenăscut.

• Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Cotellic sau în interval de 3 luni după administrarea ultimei doze, spuneţi mediat medicului dumneavoastră.

• Nu se cunoaşte dacă Cotellic trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre beneficiile şi riscurile utilizării Cotellic, dacă alăptaţi.

**Contracepţie**

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze două metode eficiente de contracepţie, cum este prezervativul sau altă metodă de barieră (cu spermicid, dacă este disponibil) în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după terminarea acestuia. Întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră care este cea mai bună metodă de contracepţie în cazul dumneavoastră.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Cotellic vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Evitaţi să conduceţi sau să folosiţi utilaje dacă apar probleme cu vederea sau alte probleme care ar putea afecta capacitatea dumneavoastră de a face aceste lucruri, de exemplu, dacă vă simţiţi ameţit sau obosit. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

**Cotellic conţine lactoză și sodiu**

Comprimatele conţin lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, discutaţi cu acesta înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat, adică practic “nu conţine sodiu”.

**3. Cum să luaţi Cotellic**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât să luaţi**

Doza recomandată este de 3 comprimate (în total 60 mg) o dată pe zi.

• Luaţi comprimatele în fiecare zi timp de 21 de zile (perioadă denumită „ciclu de tratament”).

• După 21 de zile, nu luaţi comprimatele de Cotellic timp de 7 zile. În timpul acestei perioade de pauză cu durata de 7 zile de la tratamentul cu Cotellic, trebuie să luaţi în continuare vemurafenib, aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

• Începeţi următorul ciclu de tratament cu Cotellic cu durata de 21 de zile după pauza de 7 zile.

• Dacă apar reacţii adverse, medicul dumneavoastră poate decide să vă scadă doza, să vă oprească temporar sau permanent tratamentul. Luaţi întotdeauna Cotellic exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.

**Cum să luaţi medicamentul**

• Înghiţiţi comprimatele întregi cu apă.

• Cotellic poate fi administrat cu sau fără alimente.

**Dacă vă simţiţi rău**

Dacă vă simţiţi rău (aveţi vărsături) după ce luaţi Cotellic, nu luaţi o altă doză de Cotellic în ziua respectivă. Continuaţi să luaţi Cotellic aşa cum faceţi în mod obişnuit, în ziua următoare.

**Dacă luaţi mai mult Cotellic decât trebuie**

Dacă luaţi mai mult Cotellic decât trebuie, discutaţi imediat cu un medic. Luaţi cu dumneavoastră cutia medicamentului şi acest prospect.

**Dacă uitaţi să luaţi Cotellic**

• Dacă până la doza următoare au rămas mai mult de 12 ore, luaţi doza uitată imediat ce vă amintiţi.

• Dacă până la doza următoare au rămas mai puţin de 12 ore, nu mai luaţi doza uitată. Apoi luaţi doza următoare atunci când o faceţi în mod obişnuit.

• Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să luaţi Cotellic**

Este important să luaţi Cotellic atâta timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă apar reacţii adverse, medicul dumneavoastră poate decide să vă scadă doza, să vă oprească temporar sau permanent tratamentul.

De asemenea, citiţi prospectul medicamentului vemurafenib, care se administrează în asociere cu Cotellic.

**Reacţii adverse grave**

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse enumerate în continuare sau dacă acestea se agravează pe durata tratamentului.

**Sângerări severe** (frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Cotellic poate cauza sângerări severe, mai ales la nivelul creierului sau stomacului. În funcţie de zona unde se produce sângerarea, simptomele pot include:

• durere de cap, ameţeli sau slăbiciune

• vărsături însoţite de sânge

• durere la nivelul abdomenului

• scaune de culoare roşie sau foarte închise la culoare

**Probleme cu ochii (vederea)** (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Cotellic poate cauza probleme ale ochilor. Unele dintre aceste probleme pot fi consecinţa „retinopatiei seroase” (acumularea de lichid sub retina din componenţa ochiului). Simptomele de retinopatie seroasă includ:

• vedere înceţoşată

• vedere distorsionată

• pierdere parţială a vederii

• orice alte modificări ale vederii.

**Probleme cu inima** (frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Cotellic poate scădea cantitatea de sânge pompată de inimă. Simptome pot include:

• senzaţie de ameţeală

• senzaţie de leşin

• senzaţie de scurtare a respiraţiei

• oboseală

• senzaţie de bătăi puternice ale inimii, bătăi rapide sau neregulate ale inimii

• umflare a picioarelor.

**Probleme cu muşchii** (mai puţin frecvente:pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Cotellic poate cauza distrugerea ţesutului muscular (rabdomioliză), iar simptomele pot include:

• durere la nivelul muşchilor

• spasme şi slăbiciune la nivelul muşchilor

• urină închisă la culoare sau roşiatică.

**Diaree** (foarte frecventă: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi diaree şi respectaţi instrucţiunile medicului dumneavoastră privind ceea ce puteţi face pentru a preveni sau trata diareea.

**Alte reacţii adverse**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

• creştere a sensibilităţii pielii faţă de lumina solară

• erupţie trecătoare pe piele

• senzaţie de rău (greaţă)

• febră

• frisoane

• creşterea valorilor enzimelor de la nivelul ficatului (conform rezultatelor testelor de sânge)

• rezultate anormale ale testelor de sânge de măsurare a valorii creatin fosfokinazei, o enzimă care se găseşte mai ales în inimă, creier şi muşchii scheletici

• vărsături

• erupţie trecătoare pe piele care se manifestă printr-o regiune decolorată plată sau o umflătură asemănătoare acneei

• valori crescute ale tensiunii arteriale

• anemie (nivel scăzut de celule roşii în sânge)

• sângerări

• îngroşare anormală a pielii

• umflare, mai ales la nivelul picioarelor (edem periferic)

• piele iritată sau uscată

• Afte sau ulcerații la nivelul gurii, inflamare a mucoaselor (stomatită).

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

• unele tipuri de cancer de piele cum sunt carcinomul bazo-celular, carcinomul cutanat cu celule scuamoase şi keratoacantomul

• deshidratare, ceea ce înseamnă că organismul dumneavoastră nu are suficiente lichide

• scăderea valorilor de fosfat şi sodiu (conform rezultatelor testelor de sânge)

• creşterea nivelului de zahăr din sânge (conform rezultatelor testelor de sânge)

• creşterea valorilor unui pigment caracteristic ficatului (denumit „bilirubină”) în sânge. Semnele includ îngălbenirea pielii sau albului ochilor

• inflamaţia plămânilor, ceea ce poate determina îngreunarea respiraţiei şi poate pune în pericol viaţa (denumită „pneumonită”).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Cotellic**

• Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

• Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister şi pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

• Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

• Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Cotellic**

• Substanţa activă este cobimetinib. Fiecare comprimat filmat conţine hemifumarat de cobimetinib echivalent cu cobimetinib 20 mg.

• Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 “Cotellic conţine lactoză și sodiu“):

• Nucleul comprimatului: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468) şi stearat de magneziu (E470b).

• Învelişul filmat: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350 şi talc (E553b).

**Cum arată Cotellic şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate Cotellic sunt albe, rotunde, inscripţionate cu “COB” pe o faţă. Este disponibilă o singură mărime de ambalaj: 63 comprimate (3 blistere cu 21 de comprimate).

|  |  |
| --- | --- |
| **Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă** Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 179639 Grenzach-WyhlenGermania |  |
| **Fabricantul** Roche Pharma AGEmil-Barell-Strasse 179639 Grenzach-WyhlenGermania |  |

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien,****Luxembourg/Luxemburg** N.V. Roche S.A. België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11  | **Latvija** Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831 |
| **България** Рош България ЕООД Тел: +359 2 474 5444 | **Lietuva** UAB “Roche Lietuva” Tel: +370 5 2546799 |
| **Česká republika** Roche s. r. o. Tel: +420 - 2 20382111  | **Magyarország** Roche (Magyarország) Kft. Tel: +36 - 1 279 4500 |
| **Danmark** Roche Pharmaceuticals A/STlf: +45 - 36 39 99 99  | **Nederland** Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Deutschland** Roche Pharma AG Tel: +49 (0) 7624 140  | **Norge** Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Eesti** Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380  | **Österreich** Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Ελλάδα, Kύπρος** Roche (Hellas) A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 61 66 100  | **Polska** Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88  |
| **España** Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00  | **Portugal** Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00  |
| **France** Roche Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  | **România** Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01 |
| **Hrvatska** Roche d.o.o. Tel: +385 1 4722 333  | **Slovenija** Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ireland, Malta** Roche Products (Ireland) Ltd. Ireland/L-IrlandaTel: +353 (0) 1 469 0700  | **Slovenská republika** Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ísland** Roche Pharmaceuticals A/Sc/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000  | **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 |
|  |  |
|  |  |

**Acest prospect a fost revizuit în** {LL/AAAA}

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.