

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cotellic 20 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder cobimetinibhemifumarat svarende til 20 mg cobimetinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 36 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Hvide, runde, filmovertrukne tabletter, ca. 6,6 mm i diameter med "COB" præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cotellic er, i kombination med vemurafenib, indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF-V600-mutation (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Cotellic i kombination med vemurafenib bør udelukkende initieres og superviseres af en kvalificeret læge, der har erfaring med onkologiske lægemidler.

Inden behandlingen påbegyndes, skal det bekræftes ved en valideret test, at patientens melanom er BRAF-V600-mutationspositivt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Anbefalet dosis af Cotellic er 60 mg (3 tabletter på 20 mg) én gang dagligt.

Cotellic tages i en 28 dages cyklus. Hver dosis består af 3 tabletter på 20 mg (60 mg) og skal tages én gang dagligt i 21 på hinanden følgende dage (dag 1-21 behandlingsperiode), efterfulgt af 7 dages pause (dag 22-28 behandlingspause). Alle efterfølgende Cotellic-behandlingscykler skal starte efter den 7 dages behandlingspause.

Se produktresuméet for vemurafenib for information vedrørende dosering af dette præparat.

Behandlingsvarighed

Behandlingen med Cotellic bør fortsætte, indtil patienten ikke længere har gavn af behandlingen, eller der udvikles uacceptabel toksicitet (se tabel 1 nedenfor).

Manglende dosering

Hvis en dosis bliver glemt, kan den tages i op til 12 timer inden næste planlagte dosis for at opretholde et doseringsregime på én gang dagligt.

Opkastning

I tilfælde af opkastning efter administration af Cotellic bør patienten ikke tage en yderligere dosis samme dag, men fortsætte behandlingen næste dag som foreskrevet.

Generelle dosisændringer

Det er lægen, der på baggrund af en vurdering af den enkelte patients sikkerhed og tolerabilitet beslutter, om dosis skal reduceres for én eller begge behandlinger. Dosisændringer af Cotellic er uafhængige af dosisændringer af vemurafenib.

Hvis der undlades doser på grund af toksicitet, bør disse doser ikke erstattes. Når dosis én gang er reduceret, bør den ikke senere øges igen.

Tabel 1 nedenfor giver generel vejledning i dosisændringer for Cotellic.

Tabel 1 Anbefalede dosisændringer for Cotellic

Grad (CTC-AE)*	Anbefalet Cotellic-dosis
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Ingen dosisreduktion. Fortsæt med Cotellic i en dosis på 60 mg én gang dagligt (3 tabletter)
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3 /4	
1. Forekomst	Afbryd behandling indtil grad ≤ 1 , og genoptag behandling med 40 mg én gang dagligt (2 tabletter)
2. Forekomst	Afbryd behandling indtil grad ≤ 1 , og genoptag behandling med 20 mg én gang dagligt (1 tablet)
3. Forekomst	Overvej permanent seponering

*Bivirkningsintensitet gradueret efter CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0)

Vejledning i dosisændringer ved blødning

Grad 4 bivirkninger eller hjerneblødning: Cotellic-behandling skal afbrydes. Cotellic-behandling skal seponeres permanent hvis blødninger tilskrives Cotellic.

Grad 3 bivirkninger: Cotellic-behandling skal afbrydes under evaluering for at undgå yderligere medvirken til bivirkningen. Der findes ingen data om effekten af Cotellic- dosisjustering ved blødninger. Genoptagelse af Cotellic-behandling skal baseres på klinisk vurdering. Hvis det er klinisk indiceret, kan vemurafenib-dosering fortsættes, mens Cotellic-behandlingen afbrydes.

Vejledning i dosisændringer ved nedsat funktion af venstre ventrikel

Permanent seponering af Cotellic-behandling bør overvejes, hvis hjertesymptomerne tilskrives Cotellic og ikke forbedres efter midlertidig behandlingsafbrydelse.

Tabel 2 Vejledning i dosisændring for Cotellic hos patienter med fald i venstre ventrikels udslagsfraktion (LVEF) i forhold til *baseline*

Patient	LVEF	Anbefalet ændring i Cotellic-dosis	LVEF efter behandlingspause	Anbefalet daglig dosis af Cotellic
Asymptomatisk	≥ 50% (eller 40-49% og < 10% absolut fald fra <i>baseline</i>)	Fortsæt med nuværende dosis	N/A	N/A
	< 40% (eller 40-49% og ≥ 10% absolut fald fra <i>baseline</i>)	Afbryd behandlingen i 2 uger	< 10% absolut fald fra <i>baseline</i>	1. forekomst: 40 mg
				2. forekomst: 20 mg
			< 40% (eller ≥ 10% absolut fald fra <i>baseline</i>)	3. forekomst: permanent seponering
Symptomatisk	N/A	Afbryd behandlingen i 4 uger	Asymptomatisk og < 10% absolut fald fra <i>baseline</i>	1. forekomst: 40 mg
			Asymptomatisk og < 40% (eller ≥ 10% absolut fald fra <i>baseline</i>)	2. forekomst: 20 mg
				3. forekomst: permanent seponering
			Symptomatisk uanset LVEF	Permanent seponering

N/A= Ikke relevant

Hvis det er klinisk indikeret, kan behandlingen med vemurafenib fortsætte, mens behandlingen med Cotellic ændres.

Vejledning i dosisændringer ved rhabdomyolyse og stigning i kreatinkinase

Rhabdomyolyse eller symptomatiske stigninger i kreatinkinase

Cotellic-behandling skal afbrydes. Cotellic-behandling skal seponeres permanent hvis ikke rhabdomyolyse eller symptomatiske stigninger i kreatinkinase forbedres indenfor 4 uger. Hvis sværhedsgraden forbedres med mindst en grad inden for 4 uger, kan Cotellic-behandling genoptages ved en dosis reduceret med 20 mg, hvis det er klinisk indikeret. Patienterne skal overvåges tæt. Vemurafenib-dosering kan fortsættes, mens Cotellic-behandlingen ændres.

Asymptomatiske stigninger i kreatinkinase

Grad 4: Cotellic-behandling skal afbrydes. Cotellic-behandling skal seponeres permanent hvis ikke stigninger i kreatinkinase forbedres til grad ≤ 3 inden for 4 uger efter dosis afbrydelse. Hvis kreatinkinase forbedres til grad ≤ 3 inden for 4 uger, kan Cotellic-behandling genoptages ved en dosis reduceret med 20 mg, hvis det er klinisk indikeret. Patienterne skal overvåges tæt. Vemurafenib-dosering kan fortsættes, mens Cotellic-behandling ændres.

Grad ≤ 3: Cotellic-dosis ændres ikke, hvis rhabdomyolyse er udelukket.

Veiledning i dosisændringer for Cotellic, når det bruges sammen med vemurafenib

Abnorme leverværdier

Ved abnorme leverværdier grad 1 og 2 fortsættes behandlingen med Cotellic og vemurafenib med den ordinerede dosis.

Grad 3: Behandling med Cotellic fortsættes med den ordinerede dosis. Dosis af vemurafenib kan reduceres, hvis dette er klinisk hensigtsmæssigt. Se produktresuméet for vemurafenib.

Grad 4: Behandling med Cotellic og vemurafenib afbrydes. Hvis leverværdierne bedres til grad ≤ 1 inden for 4 uger, genoptages Cotellic i en reduceret dosis på 20 mg og vemurafenib i en klinisk hensigtsmæssigt dosis i overensstemmelse med dets produktresumé.

Cotellic og vemurafenib seponeres, hvis de abnorme leverværdier ikke reduceres til grad ≤ 1 inden for 4 uger, eller hvis grad 4 leverpåvirkning optræder igen efter initial forbedring.

Lysoverfølsomhed

Ved lysfølsomhedsreaktion grad ≤ 2 (tolerabel) bør der gives understøttende behandling.

Ved lysfølsomhedsreaktion grad 2 (intolerabel) eller grad ≥ 3 : Behandling med Cotellic og vemurafenib afbrydes, indtil bivirkningen er reduceret til grad ≤ 1 . Behandlingen kan genoptages uden ændring i Cotellic-dosis. Dosis af vemurafenib bør reduceres som klinisk hensigtsmæssigt, se produktresuméet for vemurafenib for yderligere information.

Udslæt

Der kan forekomme udslæt i forbindelse med behandling med såvel Cotellic som vemurafenib. Behandling med Cotellic og/eller vemurafenib kan enten afbrydes midlertidigt, og/eller dosis kan reduceres, hvis dette er klinisk indiceret.

Derudover:

Ved grad ≤ 2 (tolerabelt) udslæt gives understøttende behandling. Cotellic dosering kan fortsættes uden ændringer.

Ved grad 2 (intolerabelt) eller grad ≥ 3 akneiformt udslæt: Anbefalinger for generelle dosisændringer angivet i tabel 1 for Cotellic skal følges. Vemurafenibbehandlingen kan fortsættes uden dosisændring, når dosis af Cotellic er ændret (hvis dette er klinisk indiceret).

Ved grad 2 (intolerabelt) eller grad ≥ 3 non-akneiformt eller makulopapuløst udslæt: Cotellic-behandlingen kan fortsættes uden dosisændring, hvis dette er klinisk indiceret. Vemurafenib-behandlingen kan afbrydes midlertidigt og/eller dosis reduceres, se produktresuméet for vemurafenib for yderligere information.

QT-forlængelse

Hvis QTc overstiger 500 msek under behandlingen, se produktresuméet for vemurafenib (pkt. 4.2) vedrørende dosisændring. Det er ikke nødvendigt at ændre Cotellic-dosis, når det tages samtidig med vemurafenib.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter ≥ 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er dosisjustering ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er kun ganske få data vedrørende Cotellic til patienter med svært nedsat nyrefunktion, og derfor kan en påvirkning ikke udelukkes. Cotellic skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med svært nedsat leverfunktion kan have forhøjet plasmakoncentration af frit cobimetinib sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 5.2). Abnorme laboratorieleverværdier kan forekomme med Cotellic og der skal udvises forsigtighed hos patienter med alle grader af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Ikke-kaukasiske patienter

Cotellics sikkerhed og virkning til ikke-kaukasiske patienter er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Cotellics sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Cotellic anvendes oralt. Tabletterne synkes hele med vand. De kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før anvendelse af Cotellic i kombination med vemurafenib skal det bekræftes ved en valideret test, at patienten tumorstatus er BRAF-V600-mutationspositiv.

Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter, som har progredieret under behandling med en BRAF-inhibitor.

Det er begrænsede data fra patienter, som tager Cotellic i kombination med vemurafenib, og som har progredieret under tidligere behandling med en BRAF-inhibitor. Disse data viser, at virkningen af kombinationsbehandlingen er ringere hos disse patienter (se pkt. 5.1). Derfor skal andre behandlingsmuligheder overvejes, inden kombinationsbehandlingen igangsættes hos en patient, som har progredieret under tidligere behandling med en BRAF-inhibitor. Rækkefølgen af behandlinger efter progredigering under BRAF-inhibitor-behandling er ikke etableret.

Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med hjernemetastaser

Begrænsede data viser at sikkerheden af Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med BRAF-V600-mutationspositivt melanom, som har hjernemetastaser, er i overensstemmelse med den i forvejen kendte sikkerhedsprofil for Cotellic i kombination med vemurafenib. Virkningen af Cotellic i kombination med vemurafenib hos disse patienter er ikke blevet vurderet. Den intrakranielle virkning af Cotellic er ukendt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Blødning

Blødning, herunder alvorlige blødninger, kan forekomme (se pkt. 4.8).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med flere risikofaktorer for blødning såsom hjernemetastaser, og/eller hos patienter, der samtidig tager lægemidler, som øger risikoen for blødning (inkluderer antitrombotisk og antikoagulerende behandling). For håndtering af blødning se pkt. 4.2.

Serøs retinopati

Der er observeret serøs retinopati (væskeansamling i retina-lagene) hos patienter behandlet med MEK-hæmmere, inklusive Cotellic (se pkt. 4.8). Størstedelen af bivirkningerne er indrapporteret som korioretinopati eller nethindeløsning.

Mediantiden til debut af serøs retinopati var 1 måned (0-9 måneder). De fleste af disse bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier, forsvandt eller forbedredes til asymptomatisk grad 1 efter behandlingsafbrydelse eller dosisreduktion.

Patienten skal vurderes for nye eller forværrede synsforstyrrelser ved hvert besøg. Hvis nye eller forværrede synsforstyrrelser identificeres, anbefales en oftalmologisk undersøgelse. Hvis der konstateres serøs retinopati, afbrydes Cotellic-behandlingen, indtil symptomerne forbedres til grad ≤ 1 . Serøs retinopati kan håndteres med behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Nedsat funktion af venstre ventrikel

Der er indberettet fald i LVEF i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med Cotellic (se pkt. 4.8). Mediantiden til debut af bivirkningen var 4 måneder (1-13 måneder).

LVEF bør evalueres inden påbegyndelse af behandling med henblik på at fastlægge *baseline*-værdi, herefter efter 1 måneds behandling samt mindst hver 3. måned eller som klinisk indiceret, indtil behandlingen seponeres. Fald i LVEF i forhold til *baseline* kan håndteres ved behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering (se pkt. 4.2).

Alle patienter, som genstarter Cotellic-behandling med dosisreduktion, skal have foretaget LVEF-måling efter ca. 2 uger, 4 uger, 10 uger og 16 uger og herefter som klinisk indiceret.

Patienter med *baseline*-LVEF under den nedre grænseværdi eller under 50% af forventet er ikke undersøgt.

Abnorme leverværdier

Abnorme leverværdier kan forekomme, når Cotellic anvendes i kombination med vemurafenib og med vemurafenib i enkeltstofbehandling (se produktresuméet for vemurafenib).

Der er observeret abnorme leverværdier, særligt stigning i alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og alkalisk fosfatase (ALP), hos patienter behandlet med Cotellic og vemurafenib (se pkt. 4.8).

Der skal monitoreres for abnorme leverværdier inden påbegyndelse af behandlingen samt månedligt under behandlingen eller oftere, hvis klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Ved grad 3 abnorme leverværdier skal vemurafenibbehandling afbrydes eller vemurafenibdosis reduceres. Abnorme leverværdier af grad 4 skal håndteres med behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af såvel Cotellic som vemurafenib (se pkt. 4.2).

Rabdomyolyse og stigninger i kreatinkinase

Der er rapporteret rabdomyolyse hos patienter, der får Cotellic (se pkt. 4.8).

Hvis rabdomyolyse diagnosticeres, bør behandling med Cotellic afbrydes samt kreatinkinaseniveauer og andre symptomer overvåges indtil bivirkningen reduceres. Afhængig af sværhedsgraden af rabdomyolyse, kan dosisreducering eller afbrydelse af behandling kræves (se pkt. 4.2).

Grad 3 og 4 stigninger i kreatinkinase, som inkluderer asymptomatiske stigninger over *baseline*, forekom også hos patienter behandlet med Cotellic sammen med Vemurafenib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Mediantiden, der går ind til første forekomst af grad 3 eller 4 stigninger i kreatinkinase var 16 dage (spænder fra: 11 dage til 10 måneder); mediantiden, der går før bivirkningen er helt væk var 16 dage (spænder fra: 2 dage til 15 måneder).

Serum kreatinkinase- og kreatininniveauer bør monitoreres inden behandlingen startes for at etablere en værdi for *baseline*. Derefter bør der monitoreres en gang om måneden under behandlingen eller som klinisk indiceret. Hvis serum kreatinkinase er forhøjet, skal der undersøges for symptomer på rabdomyolyse eller andre årsager. Afhængig af sværhedsgraden af symptomer eller stigning i kreatinkinase; behandling afbrydes, reducering af dosis eller seponering af behandling kan være påkrævet (se pkt. 4.2).

Diarré

Der er rapporteret tilfælde af grad ≥ 3 og svær diarré hos patienter, som behandles med Cotellic. Diarré skal håndteres med midler mod diarré og understøttende behandling. Hvis grad ≥ 3 diarré forekommer trods understøttende behandling, skal behandling med Cotellic og vemurafenib afbrydes, indtil diarréen er forbedret til grad ≤ 1 . Dosis af Cotellic og vemurafenib skal nedsættes, hvis grad ≥ 3 diarré opstår igen (se pkt. 4.2).

Lægemeddelinteraktioner: CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere under behandling med Cotellic skal undgås. Der skal udvises forsigtighed, hvis moderate CYP3A-hæmmere administreres samtidig med Cotellic. Hvis samtidig administration af potente eller moderate CYP3A-hæmmere ikke kan undgås, skal patienterne kontrolleres omhyggeligt for bivirkninger, og dosis skal ændres, hvis dette er klinisk indiceret (se tabel 1 i pkt. 4.2).

QT-forlængelse

Hvis QTc overstiger 500 msek under behandlingen, se produktresuméet for vemurafenib pkt. 4.2 og 4.4.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactose-malabsorption bør ikke atge dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på cobimetinib

CYP3A-hæmmere

Cobimetinib metaboliseres via CYP3A, og hos raske frivillige øgedes cobimetinibs AUC ca. 7 gange ved tilstedeværelse af en potent CYP3A-hæmmer (itraconazol). Omfanget af interaktionen kan potentielt være lavere hos patienter.

Potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.4)

Undgå samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere under behandling med cobimetinib. Potente CYP3A-hæmmere inkluderer, men er ikke begrænset til, ritonavir, cobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, posaconazol, nefazodon og grapefrugtjuice. Hvis samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere ikke kan undgås, skal patienterne overvåges omhyggeligt med hensyn til sikkerhed. Ved kort tids brug (7 dage eller mindre) af potente CYP3A-hæmmere, bør det overvejes at afbryde behandlingen med cobimetinib, mens behandlingen med CYP3A-hæmmeren foregår.

Moderate CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.4)

Der skal udvises forsigtighed, hvis cobimetinib administreres samtidig med moderate CYP3A-hæmmere. Moderate CYP3A-hæmmere inkluderer, men er ikke begrænset til, amiodaron, erythromycin, fluconazol, miconazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Hvis cobimetinib administreres samtidig med moderate CYP3A-hæmmere, skal patienterne overvåges omhyggeligt med hensyn til sikkerhed.

Svage CYP3A-hæmmere

Cobimetinib kan administreres samtidig med svage CYP3A-hæmmere uden dosisjustering.

CYP3A-inducerer

Samtidig administration af cobimetinib og en potent CYP3A-inducer er ikke undersøgt i kliniske studier, men det er sandsynligt, at eksponeringen af cobimetinib vil falde. Samtidig brug af moderate og potente CYP3A-inducerer (fx carbamazepin, rifampicin, phenytoin og perikon) bør derfor undgås. Andre lægemidler med ingen eller minimal CYP3A-induktion bør i stedet overvejes. Da koncentrationen af cobimetinib sandsynligvis vil være betydeligt reduceret ved samtidig administration af potente CYP3A-inducerer, kan patientens effekt være kompromitteret.

P-glykoprotein-hæmmere

Cobimetinib er substrat for P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administration af P-gp-hæmmere som ciclosporin og verapamil kan potentielt øge plasmakoncentrationen af cobimetinib.

Cobimetinibs virkning på andre lægemidler

CYP3A- og CYP2D6-substrater

Et klinisk interaktionsstudie med kræftpatienter har vist, at plasmakoncentrationen af midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) og dextromethorphan (et følsomt CYP2D6-substrat) ikke ændredes ved tilstedeværelse af cobimetinib.

CYP1A2-substrater

Cobimetinib er en potentiel inducer af CYP1A2 *in vitro* og kan derfor nedsætte eksponeringen af substrater for dette enzym, f.eks. theophyllin. Det er ikke udført kliniske interaktionsstudier for at vurdere den kliniske betydning af dette fund.

BCRP-substrater

In vitro er cobimetinib en moderat hæmmer af BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*). Der er ikke gennemført kliniske interaktionsstudier for at vurdere dette fund, og klinisk relevant hæmning af intestinal BCRP kan derfor ikke udelukkes.

Andre onkologiske midler

Vemurafenib

Der er ingen tegn på klinisk signifikant interaktion mellem cobimetinib og vemurafenib hos patienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom og derfor ingen anbefalinger om dosisjustering.

Cobimetinibs virkning på lægemiddeltransport-systemer

In vitro-studier viser, at cobimetinib ikke er substrat for de hepatiske transportproteiner OATP1B1, OATP1B3 og OCT1, men at det i let grad hæmmer disse transportproteiner. Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastlagt.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention

Fertile kvinder bør tilrådes brug af 2 sikre præventionsmetoder, såsom kondom eller andre barrieremetoder (med sæddræbende midler, hvis tilgængeligt) under behandling med Cotellic samt i mindst 3 måneder efter seponering.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Cotellic til gravide kvinder. Dyrestudier har vist embryoletalitet og føtale misdannelser i store kar og kranie (se pkt. 5.3). Cotellic må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt og kun efter omhyggelig vurdering af moderens behov i forhold til risikoen for fostret.

Amning

Det vides ikke, om cobimetinib udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at amning er forbundet med en risiko for den nyfødte/barnet. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Cotellic skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humandata vedrørende cobimetinib. Der er ikke gennemført fertilitetsstudier hos dyr, men der er set negative virkninger i forhold til hunners kønsorganer (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cotellic påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I kliniske studier er der rapporteret synsforstyrrelser hos patienter behandlet med cobimetinib (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, som kan påvirke denne evne.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Studie GO28141 undersøgte sikkerheden af Cotellic i kombination med vemurafenib hos 247 patienter med fremskreden BRAF-V600-muteret melanom. Mediantiden til debut af de første grad ≥ 3 bivirkninger var 0,6 måned i Cotellic-plus-vemurafenib-armen *versus* 0,8 måned i placebo-plus-vemurafenib-armen.

Sikkerheden af Cotellic i kombination med vemurafenib er også evalueret i studie NO25395 hos 129 patienter med fremskreden BRAF-V600-muteret melanom. Sikkerhedsprofilen i studie NO25395 svarede til den, der sås i studie GO28141.

De hyppigste bivirkninger ($>20\%$) i studie GO28141, som blev observeret med højere frekvens i Cotellic-plus-vemurafenib-armen, var diarré, udslæt, kvalme, feber, lysfølsomhedsreaktioner, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartaminotransferase, forhøjet blod-kreatinkinase og opkastning. De hyppigste bivirkninger ($>20\%$), som blev observeret med højere frekvens i placebo-plus-vemurafenib-armen, var artralgi, alopeci og hyperkeratose. Træthed blev observeret med samme frekvenser i de 2 arme.

Se produktresuméet for vemurafenib for fuldstændig beskrivelse af alle bivirkninger, som er forbundet med vemurafenib-behandling.

Skema over bivirkninger

Bivirkningerne er indsamlet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie (GO28141), der evaluerede sikkerheden og virkningen af Cotellic i kombination med vemurafenib sammenlignet med vemurafenib alene hos tidligere ubehandlede BRAF-V600-mutationspositive patienter med ikke-operabelt, lokalt fremskredent (stadie IIIc) eller metastatisk melanom (stadie IV).

Bivirkningsfrekvenserne er baseret på sikkerhedsanalyser hos patienter behandlet med cobimetinib plus vemurafenib med median opfølgning på 11, 2 måneder (data *cut-off* dato 19. september 2014). De bivirkninger, der er indberettet hos melanompatienter, angives nedenfor i overensstemmelse med MedDRA's organklasser og efter hyppighed og sværhedsgrad. Følgende konvention er anvendt til klassifikation af hyppighed:

Meget almindelig $\geq 1/10$

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

Ikke almindelig $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$

Meget sjælden $< 1/10.000$

Tabel 3 angiver bivirkninger, der vurderes at være forbundet med brug af Cotellic. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad. I studie GO28141 er bivirkningernes toksicitet vurderet i henhold til NCI-CTCAE v 4.0 (almene toksicitetskriterier).

Tabel 3 Bivirkninger hos patienter behandlet med Cotellic i kombination med vemurafenib i studiet GO28141[^]

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Basalcellekarcinom, kutant planocellulært karcinom**, keratoakantom**	
Blod og lymfesystem	Anæmi		
Metabolisme og ernæring		Dehydrering, hypofosfatæmi, hyponatriæmi, hyperglykæmi	
Øjne	Serøs retinopati ^a , sløret syn	Synsnedsættelse	
Vaskulære sygdomme	Hypertension, blødning*		
Luftveje, thorax og mediastinum		Pneumonitis	
Mave-tarm-kanalen	Diarré, kvalme, opkastning, stomatitis		
Hud og subkutane væv	Lysoverfølsomhed ^b , udslæt, makulopapuløst udslæt, akneiform dermatitis, hyperkeratose**, Pruritus ^c , tør hud ^c		
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rabdomyolyse***
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, kuldegysninger, perifært ødem ^c		
Undersøgelser	Forhøjet blod-kreatinkinase, forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT), forhøjet blod-ALP	Nedsat uddrivningsfraktion, forhøjet blod-bilirubin	

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

* Se afsnittet *Blødninger* under ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

** Se afsnittet *Kutant pladecellekarcinom, keratoakantom og hyperkeratose* under ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

*** Se afsnittet *Rabdomyolyse* under ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

^a Inkluderer både tilfælde af korioretinopati og nethindeløsning, der er indikative for serøs retinopati (se pkt. 4.4)

^b Kombinerede tal inkluderer indberetninger af lysfølsomhedsreaktioner, solskoldning, soleksem og aktinisk elastose

^c Bivirkninger identificeret i et cobimetinib studie anvendt som enkeltstofbehandling (ML29733; amerikansk studie). Disse bivirkninger blev dog også rapporteret for kombinationsbehandling med cobimetinib og vemurafenib i kliniske studier udført med patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødninger sås hyppigere i Cotellic-plus-vemurafenib-armen end i placebo-plus-vemurafenib-armen (alle typer og grader: 13% *versus* 7%). I Cotellic-plus-vemurafenib-armen var median tiden 6.1 måned før første blødning.

Størstedelen af bivirkningerne var af grad 1 eller 2 og ikke alvorlige. De fleste bivirkninger blev afviklet uden ændring i Cotellic-dosis. Større blødninger (inklusiv intrakranial og gastrointestinale blødninger) blev rapporteret efter markedsføring. Risikoen for blødninger øges muligvis ved samtidig brug af antitrombotisk og antikoagulerende behandling. Hvis blødninger opstår, skal de behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.2. og 4.4).

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er blevet observeret efter markedsføring. Symptomer på rabdomyolyse kræver en passende klinisk vurdering og behandling som angivet, sammen med Cotellic dosisjustering eller afbrydelse i henhold til sværhedsgraden af bivirkningen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Lysoverfølsomhed

Forekomsten af lysfølsomhedsreaktioner var højere i Cotellic-plus-vemurafenib-armen end i placebo-plus-vemurafenib-armen (47% *versus* 35%). Størstedelen af bivirkningerne var grad 1 eller 2. 4% af patienterne i Cotellic-plus-vemurafenib-armen oplevede bivirkninger af grad ≥ 3 *versus* 0% i placebo-plus-vemurafenib-armen.

Der var ingen klar tendens med hensyn til tid til debut af bivirkninger grad ≥ 3 . I Cotellic-plus-vemurafenib-armen blev lysfølsomhedsreaktion grad ≥ 3 primært behandlet med topikale lægemidler sammen med behandlingsafbrydelse af såvel cobimetinib som vemurafenib (se pkt. 4.2).

Lysoverfølsomhed blev ikke observeret, når Cotellic er anvendt som enkeltstof.

Kutant pladecellekarcinom, keratoakantom og hyperkeratose

Der blev indberettet færre tilfælde af kutant pladecellekarcinom i Cotellic-plus-vemurafenib-armen end i placebo-plus-vemurafenib-armen (alle grader: 3% *versus* 13%). Der blev indberettet færre tilfælde af keratoakantom i Cotellic-plus-vemurafenib-armen end i placebo-plus-vemurafenib-armen (alle grader: 2% *versus* 9%). Der blev indberettet færre tilfælde af hyperkeratose i Cotellic-plus-vemurafenib-armen end i placebo-plus-vemurafenib-armen (alle grader: 11% *versus* 30%).

Serøs retinopati

Der er indberettet tilfælde af serøs retinopati hos patienter behandlet med Cotellic (se pkt. 4.4). Patienter med nye eller forværrede synsforstyrrelser skal have foretaget oftalmologisk undersøgelse. Serøs retinopati kan håndteres med behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Nedsat funktion af venstre ventrikel

Der er indberettet fald i LVEF i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med Cotellic (se pkt. 4.4). LVEF bør evalueres inden påbegyndelse af behandling med henblik på at fastlægge *baseline*værdien, efter 1 måneds behandling og herefter mindst hver 3. måned eller hvis klinisk indiceret, indtil behandlingen seponeres. Fald i LVEF i forhold til *baseline* kan håndteres med behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering (se pkt. 4.2).

Abnorme laboratorieværdier

Abnorme leverværdier

Der er observeret abnorme leverværdier, specifikt ALAT, ASAT og ALP, hos patienter behandlet med Cotellic i kombination med vemurafenib (se pkt. 4.4). Leverværdier bør kontrolleres inden påbegyndelse af kombinationsbehandling samt månedligt under behandling eller hyppigere, hvis klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Forhøjet blod-kreatinfosfokinase

Asymptomatisk stigning i blod-kreatinkinase observeredes hyppigere i Cotellic-plus-vemurafenib-armen sammenlignet med placebo-plus-vemurafenib-armen i studie GO28141 (se pkt. 4.2 og 4.4). I studiet blev observeret et tilfælde af rhabdomyolyse i hver behandlingsarm med samtidig stigning i blod-kreatinkinase.

I tabel 4 angives hyppighed af målte abnorme leverværdier og forhøjet kreatinkinase af alle grader samt grad 3-4.

Tabel 4 Leverfunktionsværdier samt andre blodprøveværdier observeret i fase III-studiet GO28141

Ændringer i indberettede laboratoriedata	Cobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Leverfunktionstest				
Forhøjet ALP	69	7	55	3
Forhøjet ALAT	67	11	54	5
Forhøjet ASAT	71	7	43	2
Forhøjet GGT	62	20	59	17
Forhøjet blod-bilirubin	33	2	43	1
Andre abnorme laboratorieværdier				
Forhøjet blod-kreatinkinase	70	12	14	< 1

Særlige populationer

Ældre

I fase III-studiet med Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom (n=247) var 183 patienter (74%) < 65 år, 44 patienter (18%) var 65-74 år, 16 patienter (6%) var 75-84 år, og 4 patienter (2%) var ≥ 85 år. Antallet af patienter, som oplevede bivirkninger, var sammenligneligt mellem patienter < 65 år og patienter ≥ 65 år. Patienter ≥ 65 år oplevede oftere alvorlige bivirkninger og bivirkninger, som førte til seponering af cobimetinib, sammenlignet med patienter < 65 år.

Pædiatrisk population

Cotellics sikkerhed hos børn og unge er ikke fuldstændig klarlagt. Cotellics sikkerhed blev vurderet i et åbent, multicenter, dosiseskaleringsstudie med 55 pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med solide tumorer. Cotellics sikkerhedsprofil hos disse patienter svarede til sikkerhedsprofilen for den voksne population (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er kun ganske få data vedrørende Cotellic til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Cotellic skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering fra kliniske studier med mennesker. Hvis der er mistanke om overdosering, skal behandling med cobimetinib afbrydes og understøttende behandling indledes. Der er ingen specifik antidot for overdosering med cobimetinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EE02

Virkningsmekanisme

Cobimetinib er en reversibel, selektiv, allosterisk, oral hæmmer, der blokerer mitogen-aktiveret proteinkinase- (MAPK) signalvejen ved angreb mod mitogen-aktiveret ekstracellulær signalreguleret kinase (MEK)1 og MEK2. Dette medfører hæmning af fosforyleringen af ekstracellulær signalreguleret kinase (ERK) 1 og ERK 2. Cobimetinib blokerer dermed celleproliferationen, der induceres af MAPK-signalvejen ved at hæmme MEK1/2-signalknuden.

Det er i prækliniske modeller med kombination af cobimetinib og vemurafenib vist, at ved at angribe de muterede BRAF-V600-proteiner og MEK-proteinerne i melanomcellerne samtidigt hæmmer kombinationen af de to præparater MAPK-signalvejsreaktiveringen gennem MEK1/2. Dette giver en kraftigere hæmning af de intracellulære signaler samt nedsat tumorcelleproliferation.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der findes begrænset data om sikkerheden og ingen data om virkningen af Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med metastaser i centralnervesystemet. Der er ingen data hos patienter med ikke-kutant malignt melanom.

Studie GO28141 (coBRIM)

Studie GO28141 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af Cotellic i kombination med vemurafenib sammenlignet med vemurafenib plus placebo hos tidligere ubehandlede patienter med BRAF-V600-mutationspositivt, ikke-operabelt, lokalt fremskredent (stadie IIIc) eller metastatisk (stadie IV) melanom.

Kun patienter med ECOG-performancestatus 0 og 1 blev inkluderet i studie GO28141. Patienter med ECOG-performancestatus 2 eller højere blev ekskluderet fra studiet.

495 tidligere ubehandlede patienter med ikke-operabelt, lokalt fremskredent eller metastatisk melanom blev, efter BRAF-V600-mutation var verificeret ved hjælp af cobas® 4800 BRAF-V600-mutationstest, randomiseret til enten:

- Placebo 1 gang dagligt på dag 1-21 i hver 28 dages behandlingscyklus og 960 mg vemurafenib 2 gange dagligt på dag 1-28, eller
- Cotellic 60 mg 1 gang dagligt på dag 1-21 i hver 28 dages behandlingscyklus og 960 mg vemurafenib 2 gange dagligt på dag 1-28

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse vurderet af investigator. Sekundære effektendepunkter inkluderede samlet overlevelse, objektiv responsrate, responsvarighed vurderet af investigator samt progressionsfri overlevelse vurderet af et uafhængigt panel.

Primære *baseline*-karakteristika: 58% af patienterne var mænd, medianalderen var 55 år (23-88 år), 60% havde metastatisk melanom stadie M1c, og andelen af patienter med forhøjet LDH var 46,3% i Cobimetinib-plus-vemurafenib-armen og 43,0% i placebo-plus-vemurafenib-armen.

I studie GO28141 var 89 patienter (18,1%) i alderen 65-74 år, 38 patienter (7,7%) i alderen 75-84 år og 5 patienter (1,0%) 85 år og ældre.

Effektresultaterne opsummeres i tabel 5.

Tabel 5 Effektresultater fra studie GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Placebo + vemurafenib N=248
<u>Primært endepunkt^{af}</u>		
<u>Progressionsfri overlevelse</u>		
Median (måneder)	12,3	7,2
95 % konfidensinterval	(9,5; 13,4)	(5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% konfidensinterval) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Sekundære nøgle-endepunkter^{af}</u>		
<u>Samlet overlevelse^g</u>		
Median (måneder)	22,3	17,4
(95 % konfidensinterval)	(20,3; IE)	(15,0; 19,8)
Hazard ratio (95% konfidensinterval) ^b	0,70 (95% konfidensinterval: 0,55; 0,90) (p-værdi = 0,0050 ^e)	
<u>Objektiv responsrate</u>	172 (69,6%)	124 (50,0%)
95% konfidensinterval for objektiv responsrate ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Forskel i objektiv responsrate % (95% konfidensinterval) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
<u>Bedste overordnede respons</u>		
Komplet respons	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Partielt respons	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabil sygdom	44 (17,8%)	92 (37,1%)
<u>Responsvarighed</u>		
Median responsvarighed (måneder) (95% konfidensinterval) for median	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

IE = ikke evaluérbar

^a Vurderet og bekræftet af investigator ved hjælp af RECIST v1.1

^b Analyse stratificeret i forhold til geografisk region og metastase-klassifikation (sygdomsstadie)

^c Ved hjælp af Clopper-Pearsons metode

^d Hauck-Anderson metode er anvendt

^e p-værdi for den samlede overlevelse (0,0050) krydsede den tidligere specificerede grænse (p værdi <0,0499)

^f *Cut-off* dato er 16. januar 2015 for denne opdaterede analyse af progressionsfri overlevelse og af sekundære endepunkterne objektiv responsrate, bedste overordnede respons og responsvarighed. Median opfølgning var 14,2 måneder.

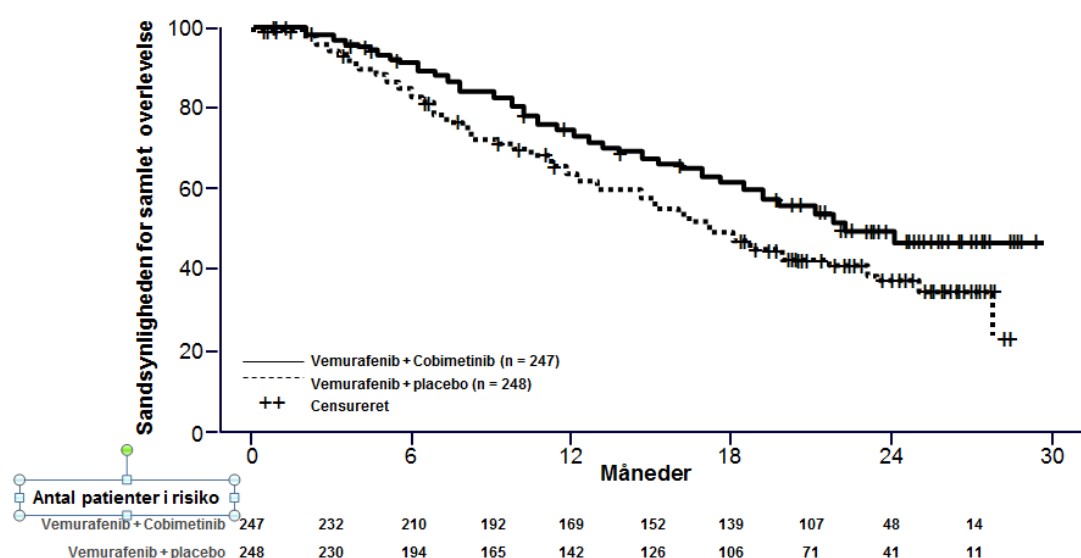
^g Data *cut-off* dato for den endelige analyse for samlet overlevelse var 28. august 2015 og median opfølgning var 18,5 måneder.

Den primære analyse for studie GO28141 blev udført ved *cut-off* dato den 9. maj 2014. Signifikant forbedring i det primære endepunkt, progressionsfri overlevelse vurderet af investigator, blev observeret hos patienter i Cotellic-plus-vemurafenib-armen sammenlignet med placebo-plus-vemurafenib-armen (*hazard ratio*: 0,51 (0,39; 0,68); p <0,0001).

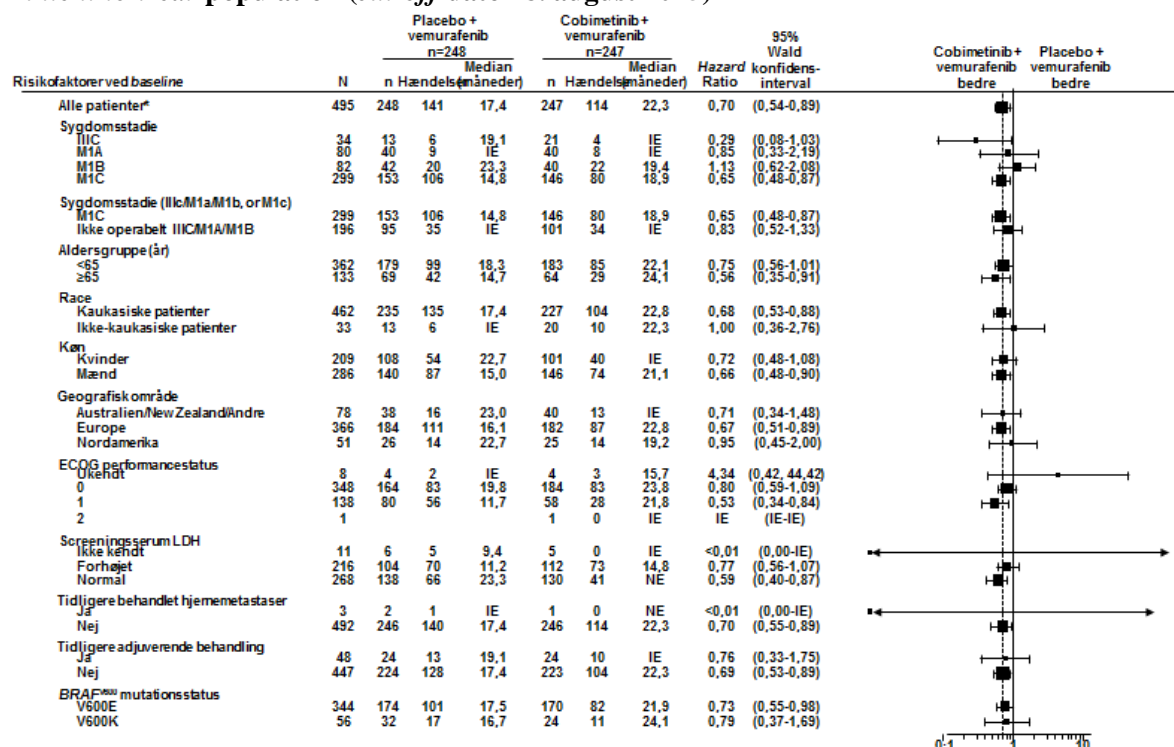
Det mediane estimat for progressionsfri overlevelse vurderet af investigator var 9,9 måneder for Cotellic-plus-vemurafenib-armen *versus* 6,2 måneder for placebo-plus-vemurafenib-armen. Det mediane estimat for progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig komité var 11,3 måneder for Cotellic-plus-vemurafenib-armen *versus* 6,0 måneder for placebo-plus-vemurafenib-armen (*hazard ratio* 0,60 (0,45; 0,79); $p = 0,0003$). Den objektive responsrate i Cotellic-plus-vemurafenib-armen var 67,6% *versus* 44,8% i placebo-plus-vemurafenib-armen. Forskellen i objektiv responsrate var 22,9% ($p < 0,0001$).

Den endelige analyse for den samlede overlevelse for studie GO28141 var udført med data *cut off* dato 28. august 2015. Der var observeret signifikante forbedringer i den samlede overlevelse hos patienter i Cotellic plus vemurafenib-armen sammenlignet med placebo plus vemurafenib-armen (Figur 1). 1 års (75%) og 2 års (48%) estimat for den samlede overlevelse for Cotellic plus vemurafenib-armen var højere end estimatet for placebo plus vemurafenib-armen (henholdsvis 64% og 38%).

Figur 1 Kaplan-Meier kurver over den endelige samlede overlevelse – *intent-to-treat*- population (cut-off dato: 28. august 2015)



Figur 2 Forest-plot for hazard ratioer for den endelige samlede overlevelse, subgruppeanalyser – intent-to-treat-population (cut-off dato 28. august 2015)



Generel helbredsstatus/helbredsrelateret livskvalitet indberettet af patienten blev målt ved hjælp af EORTC-skemaet Core 30 [*Quality of Life Questionnaire (QLQ-) C30*]. Score fra alle funktionsområder og de fleste symptomer (appetitmangel, obstipation, kvalme og opkastning, dyspnø, smerter, træthed) viste at den gennemsnitlige ændring fra *baseline* var sammenlignelig i de to behandlingsarme og viste ingen klinisk betydningsfuld ændring (alle score havde ≤ 10 points ændring i forhold til *baseline*).

Studie NO25395 (BRIM7)

Cotellics virkning blev evalueret i fase Ib-studiet, NO25395, som var designet til at vurdere sikkerheden, tolerabiliteten, farmakokinetikken og virkningen af Cotellic som tillæg til vemurafenib til behandling af patienter med BRAF-V600-mutationspositiv (verificeret ved cobas® 4800 BRAF-V600-mutationstest), ikke-operabelt eller metastatisk melanom.

I dette studie blev 129 patienter behandlet med Cotellic og vemurafenib: 63 havde ikke tidligere fået BRAF-hæmmerbehandling, og 66 patienter havde tidligere oplevet progression under behandling med vemurafenib. Blandt de 63 patienter, der ikke tidligere havde fået BRAF-hæmmer, havde 20 patienter tidligere fået systemisk behandling for fremskredt melanom, størstedelen (80%) immunterapi.

Resultaterne i studie NO25395 fra populationen, der ikke tidligere havde fået BRAF-hæmmer, var generelt i overensstemmelse med resultaterne fra studie GO28141. De patienter, der ikke tidligere havde fået BRAF-hæmmer (n=63), opnåede en objektiv responsrate på 87%, inklusive komplet respons hos 16% af patienterne. Den mediane responsvarighed var 14,3 måneder. Medianen for progressionsfri overlevelse for patienter, der ikke tidligere havde fået BRAF-hæmmer, var 13,8 måneder med en median opfølgningstid på 20,6 måneder.

Blandt de patienter, der havde oplevet progression under behandling med vemurafenib (n=66), var den objektive responsrate 15%. Den mediane responsvarighed var 6,8 måneder. Medianen for progressionsfri overlevelse for patienter med progression under vemurafenib-behandling var 2,8 måneder, med median opfølgning på 8,1 måneder.

Hos patienter, der ikke tidligere havde fået BRAF-hæmmer, var den mediane samlede overlevelse 28,5 måneder (95% konfidensinterval 23,2 ; 34,6). For patienter med progression under behandling med BRAF-hæmmer var den mediane samlede overlevelse 8,4 måneder (95% konfidensinterval 6,7 ; 11,1).

Pædiatrisk population

Der er gennemført et åbent, fase I/II, multicenter, dosiseskaleringsstudie med pædiatriske patienter (< 18 år, n=55) for at evaluere Cotellics sikkerhed, virkning og farmakokinetik. Studiet inkluderede pædiatriske patienter med solide tumorer med kendt eller potentiel aktivering af RAS/RAF/MEK/ERK-signalvejen, hvor standardbehandling har vist sig at være ineffektiv eller intolerabel, eller hvor der ikke findes en kurativ *standard of care*-behandlingsmulighed. Patienterne blev behandlet med op til 60 mg Cotellic oralt én gang dagligt på dag 1-21 i hver 28-dages cyklus. Den samlede responsrate var lav med kun 2 partielle respons (3,6%).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en oral dosis på 60 mg til kræftpatienter har cobimetinib en moderat absorptions hastighed med en median T_{max} på 2,4 timer. De gennemsnitlige C_{max} og AUC_{0-24} ved *steady state* er henholdsvis 273 ng/ml og 4.340 ng·t/ml. Den gennemsnitlige akkumuleringsratio ved steady-state er ca. 2,4 gange. Cobimetinibs farmakokinetik er lineær i dosisområdet ~3,5 mg til 100 mg.

Den absolutte biotilgængelighed af cobimetinib er 45,9% (90% konfidensinterval: 39,7%; 53,1%) hos raske frivillige. Der er gennemført et massebalance-studie med raske frivillige, der har vist, at cobimetinib i stort omfang metaboliseres og elimineres via fæces. Den absorberede fraktion var ~88%, hvilket tyder på høj absorption og første-passage-metabolisme.

Hos raske frivillige ændres cobimetinibs farmakokinetik ikke, når det administreres sammen med mad (måltid med højt fedtindhold) sammenlignet med fastende tilstand. Da mad ikke ændrer cobimetinibs farmakokinetik, kan det administreres sammen med eller uden mad.

Fordeling

Cobimetinib er 94,8% bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*. Der er ikke observeret selektiv binding til humane røde blodlegemer (blod-til-plasma-ratio 0,93).

Fordelingsvolumenet er 1.050 l hos raske frivillige, der fik en intravenøs dosis på 2 mg. Hos kræftpatienter var det tilsyneladende fordelingsvolumen 806 l, baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

Cobimetinib er substrat for P-gp *in-vitro*. Transporten over blodhjernebarrieren er ikke kendt.

Biotransformation

Oxidering via CYP3A og glukuronidering via UGT2B7 synes at være de primære metaboliseringsveje for cobimetinib. Cobimetinib er den dominerende substans i plasma. Der er ikke observeret oxidative metabolitter på mere end 10% af den totale cirkulerende radioaktivitet eller humanspecifikke metabolitter i plasma. Uomdannet lægemiddel i fæces og urin udgjorde henholdsvis 6,6% og 1,6% af den administrerede dosis, hvilket tyder på, at cobimetinib primært metaboliseres med minimal renal elimination. *In vitro* data tyder på, at cobimetinib ikke hæmmer OAT1, OAT3 eller OCT2.

Elimination

Cobimetinib og dets metabolitter er karakteriseret i en massebalance-undersøgelse hos raske frivillige. I gennemsnit kunne 94% af dosis genfindes inden for 17 dage. Cobimetinib blev i høj grad metaboliseret og elimineret via fæces.

Efter intravenøs administration af 2 mg cobimetinib var den gennemsnitlige plasma-clearance 10,7 l/t. Den gennemsnitlige tilsyneladende plasmaclearance efter en oral dosis på 60 mg til kræftpatienter var 13,8 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter oral dosering af cobimetinib var 43,6 timer (23,1 til 69,6 timer). Det kan derfor tage op til 2 uger efter seponering, før cobimetinib er fuldstændigt fjernet fra den systemiske cirkulation.

Særlige populationer

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse påvirker køn, race, etnicitet, *baseline*-ECOG samt let og moderat nedsat nyrefunktion ikke cobimetinibs farmakokinetik. *Baseline*-alder og *baseline*-kropsvægt er identificeret som statistisk signifikante covariater for henholdsvis cobimetinib-clearance og fordelingsvolumen. Sensitivitetsanalyser har dog ikke vist, at disse covariater har klinisk signifikant betydning for eksponeringen ved steady-state.

Køn

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse med 210 kvinder og 277 mænd påvirker køn ikke eksponeringen af cobimetinib.

Ældre

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse med 133 patienter ≥ 65 år påvirker alder ikke eksponeringen af cobimetinib.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på prækliniske data og den humane massebalance-undersøgelse metaboliseres cobimetinib med minimal renal elimination. Der er ikke gennemført formelle farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion.

En farmakokinetisk populationsanalyse med data fra 151 patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance (CRCL) 60 til < 90 ml/min), 48 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CRCL 30 til < 60 ml/min) og 286 patienter med normal nyrefunktion (CRCL ≥ 90 ml/min) viste, at CRCL ikke påvirkede eksponeringen af cobimetinib i signifikant grad.

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse påvirker let til moderat nedsat nyrefunktion ikke eksponeringen af cobimetinib. Der er kun ganske få data vedrørende Cotellic til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Cobimetinibs farmakokinetik blev evalueret hos 6 forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A), 6 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B), 6 forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) og 10 raske forsøgspersoner. Systemisk total cobimetinib-eksponering efter en enkeltdosis var sammenlignelig hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion og raske forsøgspersoner, men forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion havde en lavere total cobimetinib eksponering ($AUC_{0-\infty}$ geometrisk gennemsnit ratio er 0,69 sammenlignet med raske forsøgspersoner). Dette betragtes ikke at være klinisk signifikant. Eksponeringen af frit cobimetinib var sammenlignelig hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion og forsøgspersoner med normal leverfunktion, men forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion havde ca. 2 gange højere eksponering (se pkt. 4.2).

Den maksimalt tolererede dosis (MTD) hos pædiatriske patienter med kræft blev fastsat til 0,8 mg/kg/dag og 1,0 mg/kg/dag for henholdsvis tablet- og suspensionsformuleringen. De geometriske gennemsnit (CV%) *steady-state* eksponeringer hos pædiatriske patienter ved den fastsatte MTD på 1,0 mg/kg/dag (suspensionsformulering) var $C_{\text{maks,ss}}$ 142 ng/ml (79,5%) og $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng·t/ml (87,0%). Dette er ca. 50% lavere end hos voksne patienter ved en dosis på 60 mg én gang dagligt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke gennemført karcinogenicitetsstudier med cobimetinib. Standardmæssige genotoksicitetsstudier med cobimetinib var negative.

Der er ikke gennemført specifikke fertilitetsstudier med cobimetinib hos dyr. I toksikologistudier er der observeret degenerative forandringer i reproduktive væv, inklusive øget apoptose/nekrose af corpus luteum og vesicula seminalis, epididymale og vaginale epitelceller hos rotter samt epididymale epitelceller hos hunde. Den kliniske relevans af dette er ukendt.

Ved administration til drægtige rotter har cobimetinib forårsaget embryofetalitet og føtale misdannelser af de store kar og kraniet ved systemiske eksponeringer svarende til den humane eksponering ved anbefalede doser.

Den kardiovaskulære sikkerhed af cobimetinib i kombination med vemurafenib er ikke evalueret *in vivo*. *In vitro* forårsagede cobimetinib en moderat hæmning af hERG-ionkanalen ved koncentrationer (IC_{50} = 0,5 μ M [266 ng/ml]), som er ca. 18 gange højere end de maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) ved den anbefalede 60 mg dosis (ubundet C_{max} = 14 ng/ml [0,03 μ M]).

I toksicitetsstudier med rotter og hunde er der set generelt reversible, degenerative forandringer i knoglemarv, mave-tarmkanal, hud, thymus, binyrer, lever, milt, lymfeknuder, nyrer, hjerte, ovarier og vagina ved plasmaeksponering under det klinisk effektive niveau. Dosisbegrænsende toksicitet inkluderede hudlæsioner, overfladeeksudat og akantose hos rotter samt kronisk aktiv inflammation og degeneration af øsofagus med varierende grader af gastroenteropati hos hunde.

I et toksicitetsstudie med gentagne doser hos unge rotter var den systemiske eksponering af cobimetinib 2-11 gange højere på postnatal dag 10 end på postnatal dag 38, hvor eksponeringen svarede til den hos voksne rotter. Administration af cobimetinib har hos unge rotter resulteret i forandringer svarende til dem, der i de pivotale studier er set hos voksne rotter, inklusive reversible degenerative forandringer i thymus og lever, nedsat vægt af milt og thyroidea/parathyroidea, stigninger i fosfor, bilirubin og antal røde blodlegemer samt fald i triglycerider. Der forekom dødsfald hos unge dyr i doser (3 mg/kg), som ikke medførte dødsfald hos voksne dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum (E553b)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtig PVC/PVDC-blister indeholdende 21 tabletter. Hver pakning indeholder 63 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1048/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2015
Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cotellic 20 mg fillovertrukne tabletter
cobimetinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukken tablet indeholder cobimetinibhemifumarat svarende til 20 mg cobimetinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Tabletterne indeholder også lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

63 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1048/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cotellic

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cotellic 20 mg filmovertrukne tabletter
cobimetinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Cotellic 20 mg filmoovertrukne tabletter cobimetinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cotellic
3. Sådan skal du tage Cotellic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Cotellic?

Cotellic er et lægemiddel mod kræft og indeholder det aktive stof cobimetinib.

Hvad bruges Cotellic til?

Cotellic bruges til at behandle voksne patienter med en bestemt form for hudkræft, melanom, som har spredt sig til andre dele af kroppen eller ikke kan fjernes ved en operation.

- Det bruges sammen med et andet lægemiddel mod kræft, der hedder vemurafenib.
- Det kan kun bruges af patienter, hvis kræftsygdom har en ændring (mutation) i et protein, der kaldes BRAF. Før du begynder behandling, vil lægen undersøge, om du har denne mutation. Denne mutation kan være skyld i melanomet.

Hvordan virker Cotellic?

Cotellic virker på et protein, der kaldes MEK. Dette protein har stor betydning for kontrollen af kræftcellernes vækst. Når Cotellic tages sammen med vemurafenib (som virker på det muterede BRAF-protein), vil det yderligere nedsætte eller stoppe væksten af kræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cotellic

Tag ikke Cotellic:

- hvis du er allergisk over for cobimetinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i medicinen (angivet i punkt 6).

Hvis du ikke er sikker, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du tager Cotellic.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Cotellic, hvis du har problemer med

- **Blødning**

Cotellic kan forårsage svær blødning, især i hjernen eller maven (se også "*Svær blødning*" i afsnit 4). Du skal straks kontakte lægen, hvis du oplever enhver usædvanlig blødning eller nogle af disse symptomer: hovedpine, svimmelhed, følelse af svaghed, blod i afføringen eller sort afføring og opkastning af blod.

- **Øjenproblemer**

Cotellic kan forårsage problemer med øjnene (Se også "*Problemer med øjnene (synet)*" i afsnit 4). Du skal straks kontakte lægen, hvis du får følgende symptomer: sløret syn, forvrænget syn, indskrænket synsfelt eller andre ændringer i dit syn under behandlingen. Lægen skal undersøge dine øjne, hvis du får nye problemer eller forværring af dit syn under behandling med Cotellic.

- **Hjerteproblemer**

Cotellic kan svække hjertets pumpeevne (se også "*Hjerteproblemer*" i afsnit 4). Lægen skal lave undersøgelser for at vurdere hjertets pumpeevne før og under din behandling med Cotellic. Du skal straks kontakte lægen, hvis du føler, at dit hjerte slår hårdere, hurtigere eller uregelmæssigt, eller hvis du oplever svimmelhed, stakåndethed, træthed eller hævede ben.

- **Leverproblemer**

Cotellic kan medføre forhøjede niveauer af nogle leverenzymmer i blodet under behandlingen. Lægen vil tage blodprøver for at undersøge disse stigninger for at holde øje med din leverfunktion.

- **Muskelproblemer**

Cotellic kan forårsage forhøjede niveauer af kreatinkinase, som er et enzym, der hovedsageligt findes i muskler, hjerte og hjerne. Dette kan være et tegn på muskelbeskadigelse (rabdomyolyse) (se også "*Muskelproblemer*" i afsnit 4). Din læge vil tage blodprøver for at monitorere dette. Du skal straks kontakte lægen, hvis du oplever nogle af disse symptomer: muskelømhed, muskelkramper, svaghed eller mørk eller rødfarvet urin.

- **Diarré**

Fortæl straks lægen, hvis du får diarré. Svær diarré kan forårsage væsketab (dehydrering). Følg lægens anvisning om, hvordan diarréen kan forhindres eller behandles.

Børn og unge

Det frarådes at bruge Cotellic til børn og unge. Cotellics sikkerhed og virkning hos personer under 18 år er ikke klarlagt.

Brug af anden medicin sammen med Cotellic

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er vigtigt, fordi Cotellic kan påvirke virkningen af anden medicin, og anden medicin kan påvirke virkningen af Cotellic.

Kontakt lægen, inden du tager Cotellic, hvis du får:

Medicin	Medicinens formål
itraconazol, clarithromycin, erythromycin, telithromycin, voriconazol, rifampicin, posaconazol, fluconazol, miconazol	for bestemte svampe- og bakterie-infektioner
ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir	for HIV-infektion
telaprevir	for hepatitis C
nefadozon	for depression
amiodaron	for uregelmæssig hjerterytme
diltiazem, verapamil	for højt blodtryk
imatinib	for kræft
carbamazepin, phenytoin	for kramper
perikon	naturmedicin for depression. Kræver ikke recept.

Brug af Cotellic sammen med mad og drikke

Undgå at drikke grapefrugtjuice, så længe du tager Cotellic. Det kan øge mængden af Cotellic i blodet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Det frarådes at tage Cotellic under graviditet – selvom Cotellic ikke er undersøgt hos gravide kvinder, kan det muligvis skade det ufødte barn og forårsage misdannelser.
- Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Cotellic eller inden for 3 måneder efter din sidste dosis, skal du straks kontakte lægen.
- Det vides ikke, om Cotellic udskilles i mælken hos mennesker. Hvis du ammer, vil lægen snakke med dig om fordele og risici ved at tage Cotellic.

Prævention

Kvinder, der kan få børn, bør bruge 2 forskellige former for sikker prævention, såsom kondom eller andre barrieremetoder (med sæddræbende middel, hvis tilgængeligt), under behandlingen og i mindst 3 måneder efter, behandlingen er afsluttet. Spørg lægen, hvilken prævention der er bedst for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cotellic kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj eller anvende maskiner. Undgå at køre motorkøretøj eller anvende maskiner, hvis du har problemer med synet eller andre problemer, som kan påvirke din evne, f.eks. hvis du er svimmel eller træt. Tal med lægen, hvis du er usikker.

Cotellic indeholder lactose og natrium

Tabletterne indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, inden du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse former for sukker.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, det vil sige, den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Cotellic

Tag altid medicinen nøjagtig efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis er

Den anbefalede dosis er 3 tabletter (i alt 60 mg) 1 gang dagligt.

- Tag tabletterne hver dag i 21 dage (kaldes en behandlingsperiode).
- Efter de 21 dage skal du ikke tage Cotellic i 7 dage. Mens du holder denne 7 dages pause med Cotellic, skal du fortsætte behandlingen med vemurafenib som foreskrevet af lægen.
- Start næste behandlingsperiode (21 dage) med Cotellic efter 7 dages pausen.
- Hvis du får bivirkninger, kan lægen beslutte at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen midlertidigt eller permanent. Tag altid Cotellic præcist, som lægen foreskriver.

Sådan tages medicinen:

- Synk tabletten hel med vand.
- Cotellic kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du kaster op

Hvis du kaster op, efter du har taget Cotellic, skal du ikke tage en ny dosis Cotellic samme dag. Tag Cotellic igen næste dag, helt som du plejer.

Hvis du har taget for meget Cotellic

Hvis du har taget flere Cotellic, end du skulle, skal du straks kontakte en læge. Tag medicinpakningen og denne indlægsseddel med.

Hvis du har glemt at tage Cotellic

- Hvis der er mere end 12 timer til næste dosis, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det.
- Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage næste dosis på det planlagte tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Cotellic

Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage Cotellic lige så længe, lægen har ordineret det. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, kan lægen beslutte at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen midlertidigt eller permanent.

Læs også indlægssedlen for vemurafenib, som du tager sammen med Cotellic.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, hvis du oplever en eller flere af bivirkningerne nedenfor, eller hvis den/disse forværres under behandlingen.

Svær blødning (almindelige: kan optræde hos op til 1 ud af 10 patienter)

Cotellic kan give svær blødning, især i din hjerne eller mave. Afhængig af hvorhenne blødningen opstår, kan symptomer inkludere:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- opkastning af blod
- mavesmerter
- rød eller sortfarvet afføring

Øjenproblemer (syn) (meget almindelige: kan optræde hos flere end 1 ud af 10 patienter)
Cotellic kan give øjenproblemer. Nogle af disse øjenproblemer kan skyldes ophobning af væske under nethinden i øjet (serøs retinopati). Symptomer af serøs retinopati kan være:

- sløret syn
- forvrænget syn
- indskrænket synsfelt
- andre ændringer i synet

Hjerteproblemer (almindelige: kan optræde hos op til 1 ud af 10 patienter)
Cotellic kan nedsætte hjertets pumpeevne. Symptomerne kan være:

- svimmelhed
- ør i hovedet
- stakåndethed
- træthed
- følelse af, at hjertet banker hårdere, hurtigere eller uregelmæssigt
- hævede ben

Muskelproblemer (ikke almindelige: kan optræde hos op til 1 ud af 100 patienter)
Cotellic kan forårsage muskelbeskadigelse (rabdomyolyse). Symptomer kan omfatte:

- muskelømhed
- muskelkramper og svaghed
- mørk eller rødfarvet urin

Diarré (meget almindelig: kan optræde hos flere end 1 ud af 10 patienter)
Fortæl straks lægen, hvis du får diarré, og følg lægens anvisning om, hvordan diarréen kan forhindres eller behandles.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker én eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan optræde hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- huden bliver mere følsom for sol
- udslæt
- kvalme
- feber
- kuldegysninger
- forhøjede lever-enzymmer (ses ved blodprøve)
- unormale blodprøveresultater for kreatinkinase, som er et enzym, som hovedsageligt findes i hjertet, hjernen og skeletmuskulaturen
- opkastning
- udslæt med flade misfarvede pletter eller udslæt, der kan ligne bumser som akne
- forhøjet blodtryk
- anæmi (lavt antal røde blodlegemer)
- blødning
- unormal fortykkelse af huden
- hævelse, sædvanligvis i benene (perifært ødem)
- kløende eller tør hud
- mundbetændelse eller mundsår, betændelse i slimhinderne (stomatitis)

Almindelige (kan optræde hos op til 1 ud af 10 patienter)

- visse former for hudkræft såsom basalcellekræft, pladecellekræft og keratoakantom
- dehydrering, hvor kroppen mangler væske

- fald i fosfat- eller natriumværdier (ses ved blodprøve)
- forhøjede sukkerværdier (ses ved blodprøve)
- forhøjet bilirubin (leverpigment) i blodet. Symptomerne inkluderer gulfarvning af hud og øjne
- irritation (inflammation) af vævet i lungerne, hvilket kan give vejrtrækningsbesvær og kan være livstruende (kaldes ”pneumonitis”)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cotellic indeholder:

- Aktivt indholdsstof: cobimetinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder cobimetinibhemifumarat svarende til 20 mg cobimetinib.
- Øvrige indholdsstoffer (se afsnit 2 ”Cotellic indeholder lactose og natrium”):
 - lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellose natrium og magnesiumstearat i tabletkernen og
 - polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol og talcum i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

Cotellic filmovertrukne tabletter er hvide og runde med ”COB” præget på den ene side. Der findes én pakningsstørrelse: 63 tabletter (3 blistere med 21 tabletter).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
70639
Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}.>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.