

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cotellic 20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

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

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

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

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Cotellic este indicat pentru utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Cotellic în asociere cu vemurafenib trebuie inițiat și monitorizat doar de un medic specialist cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Înainte de inițierea acestui tratament, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența la nivelul tumorii a mutației BRAF V600 (vezi pct. 4.4 și 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) și 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 informații privind utilizarea vemurafenib, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia.

### *Durata tratamentului*

Tratamentul cu Cotellic trebuie să continue până când acesta nu mai oferă beneficii pacientului sau până la apariția toxicității 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 menține 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 și 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 siguranță sau de tolerabilitate a pacientului. Modificarea dozei de Cotellic este independentă de modificarea dozei de vemurafenib.

Dacă se omit doze din cauza toxicității, 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

<b>Grad (CTC-AE)*</b>	<b>Doză recomandată de Cotellic</b>
<b>Grad 1 sau grad 2 (tolerabilă)</b>	Nu este necesară scăderea dozei. Se menține Cotellic în doză de 60 mg o dată pe zi (3 comprimate)
<b>Grad 2 (intolerabilă) sau grad 3/4</b>	
Primul eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad $\leq 1$ , 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 $\leq 1$ , 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 events* 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 potențial efect asupra acestor evenimente. Nu există date privind eficacitatea modificării dozelor de Cotellic în cazul evenimentelor hemoragice. Se va aplica rațiunea 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 disfuncției ventriculare stângi

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

**Tabelul 2 Recomandări privind modificarea dozei de Cotellic la pacienți cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) față 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% și < 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Se continuă tratamentul cu doza actuală	N/A	N/A
	< 40% (sau 40-49% și ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Se întrerupe tratamentul timp de 2 săptămâni	< 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului	Primul eveniment: 40 mg
				Al doilea eveniment: 20 mg
Al treilea eveniment: Întrerupere permanentă				
Simptomatic	N/A	Se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni	Asimptomatic și < 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului	Primul eveniment: 40 mg
				Al doilea eveniment: 20 mg
			Asimptomatic și < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Al treilea eveniment: Întrerupere permanentă
				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 apariției rabdomiolizei și a creșterilor valorilor creatin fosfokinazei (CPK)*

*Rabdomioliză sau creșteri simptomatice ale valorilor CPK*

Tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt. Dacă rabdomioliza sau creșterile 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 puțin 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. Pacienții trebuie atent monitorizați. Tratamentul cu vemurafenib poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cotellic.

### *Creșteri asimptomatice ale valorilor CPK*

Grad 4: Tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt. În cazul în care creșterile valorilor CPK nu scad până la grad  $\leq 3$  în interval de 4 săptămâni după întreruperea temporară a administrării, tratamentul cu Cotellic trebuie oprit permanent. În cazul îmbunătățirii valorilor CPK până la grad  $\leq 3$  în interval de 4 săptămâni și 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 condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cotellic.

Grad  $\leq 3$ : 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 funcției hepatice*

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

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

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

Se va întrerupe tratamentul cu Cotellic și cu vemurafenib în cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice nu se remit până la grad  $\leq 1$  în interval de 4 săptămâni sau dacă rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice de grad 4 survin din nou după o ameliorare inițială.

#### *Fotosensibilitate*

Fotosensibilitatea de grad  $\leq 2$  (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă.

Fotosensibilitatea de grad 2 (intolerabilă) sau de grad  $\geq 3$ : Tratamentul cu Cotellic și vemurafenib trebuie întrerupt până la remiterea acesteia până la gradul  $\leq 1$ . Tratamentul poate fi reinițiat fără modificarea dozei de Cotellic. Doza de vemurafenib trebuie redusă în funcție de starea clinică, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informații suplimentare.

#### *Erupție cutanată tranzitorie*

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

În plus, dacă survine:

Erupția cutanată tranzitorie de grad  $\leq 2$  (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă. Tratamentul cu Cotellic poate fi continuat fără modificarea dozei.

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

Erupecie cutanată tranzitorie non-acneiformă sau maculopapulară de grad 2 (intolerabilă) sau de grad  $\geq 3$ : Tratamentul cu Cotellic poate fi continuat fără modificarea dozei dacă starea clinică o impune. Doza de vemurafenib poate fi întreruptă temporar și/sau redusă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informații suplimentare.

#### *Prelungirea intervalului QT*

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani.

##### *Insuficiență renală*

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată conform analizei de farmacocinetică populațională (vezi pct. 5.2). Datele privind utilizarea Cotellic la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate, prin urmare nu poate fi exclusă apariția unui efect. Cotellic trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile de cobimetinib liber pot fi mai mari comparativ cu cei cu funcție hepatică normală (vezi pct. 5.2). Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice pot surveni în timpul tratamentului cu medicamentul Cotellic și se recomandă precauție la pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

##### *Pacienți de altă rasă decât cea caucaziană*

Siguranța și eficacitatea Cotellic au fost stabilite numai la pacienții de rasă caucaziană.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Cotellic la copii și adolescenți 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 înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Înainte de inițierea tratamentului asociat cu Cotellic și vemurafenib, prezența mutației BRAF V600 trebuie confirmată prin intermediul unui test validat.

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

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

### Cotellic în asociere cu vemurafenib la pacienții cu metastaze cerebrale

Datele limitate arată că, siguranța asocierii dintre Cotellic și vemurafenib la pacienții cu melanom cu mutație 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 și 5.2).

### Hemoragie

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

Se recomandă precauție la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru sângerări, cum sunt metastaze cerebrale și/sau la pacienții tratați 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 pacienții tratați 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.

Pacienții trebuie evaluați 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 stabilește diagnosticul de retinopatie seroasă, tratamentul cu Cotellic trebuie întrerupt până când simptomele vizuale se reduc până la grad  $\leq 1$ . Retinopatia seroasă poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

### Disfuncție ventriculară stângă

Scăderea FEVS față de momentul inițierii tratamentului a fost raportată la pacienți tratați 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 inițierea tratamentului pentru a stabili valorile inițiale, apoi după prima lună de tratament și cel puțin la fiecare 3 luni sau în funcție de starea clinică până la oprirea acestuia. Scăderea FEVS față de momentul inițial poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

La toți pacienții care reiau tratamentul cu o doză mai mică de Cotellic trebuie să se determine FEVS după aproximativ 2 săptămâni, 4 săptămâni, 10 săptămâni și 16 săptămâni și ulterior în funcție de starea clinică.

Nu au fost evaluați pacienții cu FEVS inițial mai mic decât limita inferioară a normalului (LIN) stabilită la nivel instituțional sau mai mică de 50%.

#### Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice

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

Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice, în special creșteri ale valorilor alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și fosfatazei alcaline (ALP), au fost observate la pacienții tratați concomitent cu Cotellic și vemurafenib (vezi pct. 4.8).

Rezultatele anormale ale funcției hepatice trebuie monitorizate prin teste de laborator înainte de inițierea terapiei asociate și lunar pe durata tratamentului sau mai frecvent în funcție de starea clinică (vezi pct. 4.2).

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

#### Rabdomioliză și creșterea valorilor CPK

La pacienții tratați cu Cotellic s-a raportat apariția rabdomiolizei (vezi pct. 4.8).

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

De asemenea, la pacienții tratați cu Cotellic plus vemurafenib în studiile clinice, au survenit creșteri de grad 3 și 4 ale valorilor CPK, inclusiv creșteri asimptomatice față de valorile inițiale (vezi pct. 4.8). Intervalul median de timp până la primul eveniment de grad 3 sau 4 de creștere a valorilor CPK a fost de 16 zile (interval: 11 zile - 10 luni); intervalul median până la dispariție a fost de 16 zile (interval: 2 zile - 15 luni).

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

#### Diaree

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



#### Interacțiuni medicamentoase: inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată pe durata tratamentului cu Cotellic. Se recomandă precauție 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, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea reacțiilor adverse și 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 depășește 500 msec, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vemurafenib, pct. 4.2 și 4.4.

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectele altor medicamente asupra cobimetinib

##### *Inhibitori ai CYP3A*

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

##### *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 și suc de grepfrut. Dacă nu se poate evita utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea reacțiilor adverse. Se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu cobimetinib pe durata utilizării pe termen scurt (7 zile sau mai puțin) a inhibitorilor puternici ai CYP3A.

##### *Inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4.)*

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente a cobimetinib și a inhibitorilor moderați ai CYP3A. Printre inhibitorii moderați 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, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea reacțiilor 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 moderați și puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, rifampicină, fenitoină și sunătoare). Se vor utiliza alte medicamente, cu efect inductor absent sau minim asupra CYP3A. Având în vedere faptul că este de așteptat scăderea semnificativă a concentrațiilor de cobimetinib în cazul administrării concomitente cu inductori moderați și 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 și verapamilul, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale cobimetinib.

### Efectele cobimetinib asupra altor medicamente

#### *Substraturi ale CYP3A și CYP2D6*

Un studiu clinic de evaluare a interacțiunilor medicamentoase efectuat la pacienți cu neoplazii a demonstrat faptul că utilizarea concomitentă a cobimetinib nu a influențat concentrațiile plasmatice ale midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) și ale dextrometorfan (un substrat sensibil al CYP2D6).

#### *Substraturi ale CYP1A2*

*In vitro*, cobimetinib este un inductor potențial al CYP1A2 și prin urmare, poate reduce expunerea substraturilor acestei enzime, de exemplu teofilina. Nu s-au efectuat studii clinice de evaluare a interacțiunilor medicamentoase pentru a investiga relevanța clinică a acestei observații.

#### *Substraturi ale BCRP*

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

### Alte medicamente antineoplazice

#### *Vemurafenib*

Nu există dovezi privind existența unei interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic între cobimetinib și vemurafenib la pacienții cu melanom inoperabil sau metastazat și de aceea nu există recomandări privind ajustarea dozei.

### Efectele cobimetinib asupra sistemelor de transport pentru medicamente

Studiile *in vitro* demonstrează că, deși cobimetinib nu este substrat pentru transportorii cu rol de preluare de la nivel hepatic OATP1B1, OATP1B3 și OCT1, are un efect de inhibare ușoară asupra acestora. Relevanța clinică a acestor observații nu a fost investigată.

### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția

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

### Sarcina

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Cotellic are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat tulburări vizuale la unii pacienți tratați cu cobimetinib în timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în cazul în care apar tulburări vizuale sau orice alte efecte adverse care le pot reduce capacitățile.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării Cotellic în asociere cu vemurafenib a fost evaluată la 247 de pacienți cu melanom în stadiu avansat și mutație BRAF V600 în studiul GO28141. Intervalul median până la debutul primelor evenimente adverse de grad  $\geq 3$  a fost de 0,6 luni în brațul de tratament cu Cotellic plus vemurafenib, comparativ cu 0,8 luni în brațul de tratament cu placebo plus vemurafenib.

Siguranța utilizării Cotellic în asociere cu vemurafenib a fost de asemenea evaluată la 129 de pacienți cu melanom în stadiu avansat și mutație BRAF V600 în studiul NO25395. Profilul de siguranță observat în studiul NO25395 a fost în concordanță cu cel observat în studiul GO28141.

În studiul GO28141, cele mai frecvente reacții adverse ( $>20\%$ ), observate cu o frecvență mai mare în brațul în care s-au administrat Cotellic și vemurafenib, au fost diaree, erupție cutanată tranzitorie, greață, pirexie, reacție de fotosensibilitate, creșterea valorilor alanin aminotransferazei, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei, creșterea valorilor creatin fosfokinazei serice și vărsături. Cele mai frecvente reacții adverse ( $>20\%$ ), observate cu o frecvență mai mare în brațul în care s-au administrat placebo și vemurafenib, au fost artralgia, alopecia și hiperkeratoza. Fatigabilitatea a fost observată cu aceeași frecvență în ambele brațe de tratament.

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

### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Frecvența RA se bazează pe analiza profilului de siguranță la pacienții tratați cu cobimetinib și vemurafenib și monitorizați o perioadă mediană de 11,2 luni (data limită de cumulare a datelor, 19 septembrie 2014).

RA raportate la pacienții cu melanom sunt enumerate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență și de gradul de severitate. Pentru categoriile de frecvență a fost utilizată următoarea convenție:

Foarte frecvente  $\geq 1/10$

Frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$

Mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$

Rare  $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1000$

Foarte rare  $< 1/10000$

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

**Tabelul 3 Reacții adverse la medicament (RAM) care au apărut la pacienții tratați cu Cotellic în asociere cu vemurafenib, în studiul GO28141<sup>^</sup>**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>		Carcinom bazocelular, carcinom cutanat cu celule scuamoase**, keratoacantom**	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Anemie		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Deshidratare, hipofosfatemie, hiponatremie, hiperglicemie	
<b>Tulburări oculare</b>	Retinopatie seroasă <sup>a</sup> , vedere încețoșată	Scăderea acuității vizuale	
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipertensiune arterială, hemoragii*		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Pneumonită	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree, greață, vărsături, stomatită		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Fotosensibilitate <sup>b</sup> , erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, dermatită acneiformă, hiperkeratoză <sup>**</sup> , prurit <sup>c</sup> , xerodermie <sup>c</sup>		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			Rabdomioliză <sup>***</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Pirexie, frisoane, edem periferic <sup>c</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>	Creșterea valorilor CPK serice, creșterea valorilor ALT, creșterea valorilor AST, creșterea valorilor gamma-glutamiltransferazei (GGT), creșterea valorilor ALP serice	Scăderea fracției de ejecție, creșterea valorilor bilirubinei serice	

<sup>^</sup> Data limită pentru acumularea informațiilor 19 septembrie 2014

\* Consultați paragraful *Hemoragii* din “Descrierea anumitor reacții adverse”

\*\* Consultați paragraful *Carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoacantom și hiperkeratoză* din “Descrierea anumitor reacții adverse”.

\*\*\* Consultați paragraful *Rabdomioliză* de la punctul „Descrierea anumitor reacții adverse”.

<sup>a</sup> Include atât evenimentele de corioretinopatie, cât și cele de dezlipire de retină, sugestive pentru retinopatia seroasă (vezi pct. 4)

<sup>b</sup> Cifra combinată include cazurile de reacție de fotosensibilitate, arsuri solare, dermatită solară, elastoză actinică raportate

<sup>c</sup> 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 reacții adverse

### *Hemoragii*

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

Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2 și nu au fost grave. Majoritatea evenimentelor s-au remis fără modificarea dozei de Cotellic. Evenimentele hemoragice majore (inclusiv hemoragie intracraniană și la nivelul tractului gastrointestinal) au fost raportate după perioada de punere pe piață. 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 și 4.4).

#### *Rabdomioliză*

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

#### *Fotosensibilitate*

Fotosensibilitatea a fost observată cu o frecvență mai mare în brațul de tratament cu Cotellic și vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo și vemurafenib (47% față de 35%). Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2, cele de grad  $\geq 3$  survenind la 4% dintre pacienții din grupul de tratament cu Cotellic și vemurafenib, comparativ cu 0% în brațul în care s-au administrat placebo și vemurafenib.

Nu s-au observat tendințe în ceea ce privește intervalul de timp până la debutul evenimentelor de grad  $\geq 3$ . Evenimentele de fotosensibilitate de grad  $\geq 3$  în brațul de tratament cu Cotellic și vemurafenib au fost tratate cu medicamente topice de primă intenție și întreruperea temporară a administrării cobimetinib și vemurafenib (vezi pct. 4.2).

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

#### *Carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoacantom și hiperkeratoză*

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

#### *Retinopatie seroasă*

La pacienții tratați cu Cotellic s-au raportat cazuri de retinopatie seroasă (vezi pct. 4.4.). Se recomandă testare oftalmologică la pacienții 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).

#### *Disfuncție ventriculară stângă*

La pacienții tratați cu Cotellic a fost raportată scăderea FEVS față de valoarea inițială (vezi pct. 4.4). FEVS trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului pentru a stabili valorile inițiale, apoi după prima lună de tratament și cel puțin la fiecare 3 luni sau în funcție de starea clinică, până la oprirea tratamentului. Scăderea FEVS față de valoarea inițială 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 funcției hepatice*

La pacienții tratați cu Cotellic în asociere cu vemurafenib au fost observate rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice, mai precis ale valorilor ALT, AST și ALP (vezi pct. 4.4).

Funcția hepatică trebuie monitorizată prin teste de laborator înainte de inițierea terapiei asociate și lunar pe durata tratamentului sau mai frecvent în funcție de starea clinică (vezi pct. 4.2).

#### Creșterea valorilor creatin fosfokinazei serice

În studiul GO28141, au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor CPK serice cu o frecvență mai mare în brațul de tratament cu Cotellic și vemurafenib, comparativ cu cel în care s-au administrat placebo și vemurafenib (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4). În fiecare braț de tratament al studiului a fost observat un eveniment de rhabdmioliză, cu creșteri concomitente ale valorilor CPK serice.

Tabelul 4 prezintă frecvența rezultatelor anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice și a creșterii valorilor creatin fosfokinazei de orice grad și de grad 3-4.

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

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

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

##### *Copii și adolescenți*

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 concordanță cu cel observat la populația adultă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu s-au efectuat studii de evaluare a proprietăților farmacocinetice la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza rezultatelor analizei farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală de la ușoară la moderată. Datele provenite din utilizarea Cotellic la

pacienți cu insuficiență renală severă sunt minime. Cotellic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Cobimetinib este un inhibitor reversibil, selectiv, alosteric, cu administrare pe cale orală, care blochează calea proteinkinazei activate de mitogen (MAPK), țintind kinazele 1 și 2 activate de mitogen reglate de semnale extracelulare (MEK 1 și MEK 2), ceea ce determină inhibarea fosforilării kinazelor 1 și 2 reglate de semnalul extracelular (ERK 1 și 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 și vemurafenib a demonstrat că inhibă, prin acțiunea țintită simultană asupra proteinelor BRAF V600 cu mutații și 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 și la scăderea proliferării celulare la nivel tumoral.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Există date limitate în ceea ce privește siguranța și nu există date în ceea ce privește eficacitatea administrării Cotellic în asociere cu vemurafenib la pacienții cu metastaze la nivel cerebral. Nu există date la pacienții 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 siguranței și eficacității Cotellic în asociere cu vemurafenib, comparativ cu vemurafenib și placebo, la pacienți cu melanom inoperabil, avansat local, cu mutație BRAF V600 (Stadiul IIIc) sau cu melanom metastazat (Stadiul IV), netratați anterior.



Numai pacienții cu scoruri ale performanței ECOG 0 și 1 au fost înrolați în studiul GO28141. Pacienții cu un scor al performanței ECOG de 2 sau mai mare, au fost excluși din studiu.

După confirmarea prezenței mutației BRAF V600, folosind testul cobas® 4800 de depistare a mutației BRAF V600, 495 de pacienți cu melanom inoperabil avansat local sau metastazat și care nu au fost tratați anterior cu niciun tratament au fost randomizați 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 și 960 mg vemurafenib de două ori pe zi în zilele 1-28, sau
- Cotelic 60 mg o dată pe zi, în zilele 1-21 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile și vemurafenib 960 mg de două ori pe zi, în zilele 1-28.

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

Printre cele mai importante caracteristici inițiale s-au numărat: 58% dintre pacienți au fost bărbați, vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval 23 - 88 ani), 60% au avut melanom metastazat stadiul M1c, iar proporția pacienților cu valori crescute ale LDH a fost de 46,3% în brațul de tratament cu cobimetinib și vemurafenib și de 43,0% în cel în care s-au administrat placebo și vemurafenib.

În studiul GO28141, 89 de pacienți (18,1%) au avut vârsta între 65 și 74 de ani, 38 de pacienți (7,7%) între 75 și 84 de ani și 5 pacienți (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)**

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

NE = neevaluabil

<sup>a</sup> Evaluat și confirmat de investigator (INV) folosind criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1

<sup>b</sup> Analiză stratificată în funcție de regiunea geografică și de clasificarea metastazelor (stadiul bolii)

<sup>c</sup> Folosind metoda Clopper-Pearson

<sup>d</sup> Folosind metoda Hauck-Anderson

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

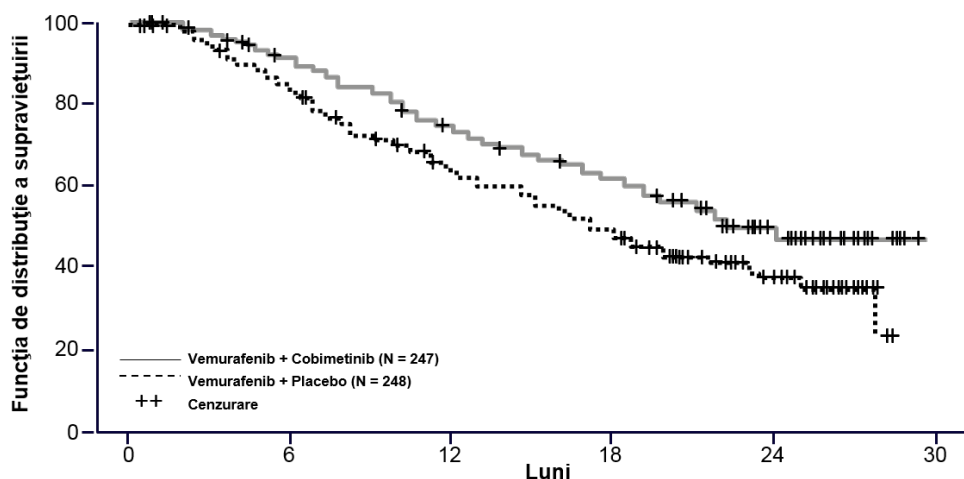
<sup>f</sup> Data limită pentru acumularea informațiilor pentru această analiză actualizată a SFP și criteriile-cheie finale de evaluare secundare reprezentate de RRO, cel mai bun răspuns general și DR este 16 ianuarie 2015. Perioada mediană a urmăririi a fost de 14,2 luni.

<sup>g</sup> Data limită pentru acumularea informațiilor 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 desfășurat cu datele obținute până la 9 mai 2014. La pacienții din brațul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib, a fost observată o îmbunătățire semnificativă a criteriului principal final de evaluare, SFP evaluată de către investigator, comparativ cu pacienții din brațul 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 brațul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib, comparativ cu 6,2 luni, în brațul în care a fost administrat placebo în asociere cu vemurafenib. Valoarea mediană estimată pentru SFP în urma evaluării independente a fost de 11,3 luni pentru brațul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib, comparativ cu 6,0 luni în brațul 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 brațul în care a fost administrat Cotellic în asociere cu vemurafenib a fost de 67,6%, comparativ cu 44,8% în brațul în care a fost administrat placebo în asociere cu vemurafenib. Diferența dintre RRG a fost de 22,9% (valoarea-p<0,0001).

Analiza finală a SG pentru studiul GO28141 s-a desfășurat cu datele obținute până la 28 august 2015. În rândul pacienților tratați cu Cotellic și vemurafenib s-a observat creșterea semnificativă a SG comparativ cu cel în care s-a administrat placebo și vemurafenib (Figura 1). Estimările privind SG la 1 an (75%) și la 2 ani (48%) pentru brațul de tratament cu Cotellic și vemurafenib au fost mai mari decât cele asociate brațului de tratament cu placebo și vemurafenib (64% și, respectiv, 38%).

**Figura 1 Curbele Kaplan-Meier conform datelor finale privind supraviețuirea generală – populația cu intenție de tratament (data limită a acumulării informațiilor: 28 august 2015)**



Nr. de pacienți cu risc											
Vemurafenib + Cobimetinib	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14	
Vemurafenib + Placebo	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11	

**Figura 2: Reprezentare a valorilor ratei de risc pentru analizele pe subgrupuri ale datelor finale privind supraviețuirea generală – populația cu intenție de tratament (data limită a acumulării informațiilor: 28 august 2015)**

Factori inițiali de risc	N	Placebo + vemurafenib n=248		Cobimetinib + vemurafenib n=247		Rata de risc	il 95% Wald	Cobimetinib + vemurafenib mai bun	Placebo + vemurafenib mai bun
		n	Eveni- mente (luni)	n	Eveni- mente (luni)				
<b>Toți pacienții*</b>	495	248	141	17,4	247	114	22,3	0,70	(0,54-0,89)
<b>Stadiul bolii</b>									
IIIC	34	13	6	19,1	21	4	NE	0,29	(0,08-1,03)
M1A	80	40	9	NE	40	8	NE	0,85	(0,33-2,19)
M1B	82	42	20	23,3	40	22	19,4	1,13	(0,62-2,08)
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9	0,65	(0,48-0,87)
<b>Stadiul bolii (IIIC/M1a/M1b sau M1c)</b>									
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9	0,65	(0,48-0,87)
Stadiul IIIC/M1A/M1B, nerezecabil	196	95	35	NE	101	34	NE	0,83	(0,52-1,33)
<b>Categoria de vârstă (ani)</b>									
<65	362	179	99	18,3	183	85	22,1	0,75	(0,56-1,01)
≥65	133	69	42	14,7	64	29	24,1	0,56	(0,35-0,91)
<b>Rasa</b>									
Caucasiană	462	235	135	17,4	227	104	22,8	0,68	(0,53-0,88)
Alta	33	13	6	NE	20	10	22,3	1,00	(0,36-2,78)
<b>Sex</b>									
Femei	209	108	54	22,7	101	40	NE	0,72	(0,48-1,08)
Bărbați	286	140	87	15,0	146	74	21,1	0,66	(0,48-0,90)
<b>Regiunea geografică</b>									
Australia/Noua Zeelandă/Altele	78	38	16	23,0	40	13	NE	0,71	(0,34-1,48)
Europa	366	184	111	16,1	182	87	22,8	0,67	(0,51-0,89)
America de Nord	51	26	14	22,7	25	14	19,2	0,95	(0,45-2,00)
<b>Scor de performanță ECOG</b>									
Necunoscut	8	4	2	NE	4	3	15,7	4,34	(0,42, 44,42)
0	348	164	83	19,8	184	83	23,8	0,80	(0,59-1,09)
1	138	80	56	11,7	58	28	21,8	0,53	(0,34-0,84)
2	1				1	0	NE	NE	(NE-NE)
<b>Nivel seric inițial al LDH</b>									
Necunoscut	11	6	5	9,4	5	0	NE	<0,01	(0,00-NE)
Crescut	216	104	70	11,2	112	73	14,8	0,77	(0,56-1,07)
Normal	268	138	66	23,3	130	41	NE	0,59	(0,40-0,87)
<b>Metastaze cerebrale tratate în antecedente</b>									
Da	3	2	1	NE	1	0	NE	<0,01	(0,00-NE)
Nu	492	246	140	17,4	246	114	22,3	0,70	(0,55-0,89)
<b>Terapie adjuvantă anterioară</b>									
Da	48	24	13	19,1	24	10	NE	0,76	(0,33-1,75)
Nu	447	224	128	17,4	223	104	22,3	0,69	(0,53-0,89)
<b>Status mutațional BRAF<sup>V600</sup></b>									
V600E	344	174	101	17,5	170	82	21,9	0,73	(0,55-0,98)
V600K	56	32	17	16,7	24	11	24,1	0,79	(0,37-1,69)

Starea generală de sănătate / calitatea vieții asociată stării de sănătate conform raportării de către pacient au fost măsurate folosind chestionarul EORTC de evaluare a calității vieții (QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire – Core 30). Scorurile pentru toate domeniile funcționale și majoritatea simptomelor (pierderea apetitului alimentar, constipație, greață și vărsături, dispnee, durere, fatigabilitate) au demonstrat că modificarea medie față de valoarea inițială a fost similară între cele două brațe de tratament și nu au evidențiat o modificare semnificativă din punct de vedere clinic (modificare  $\leq 10$  puncte pentru toate scorurile față de inițial).

#### *Studiul NO25395 (BRIM7)*

Eficacitatea utilizării Cotellic a fost evaluată într-un studiu de fază Ib, NO25395, conceput pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, farmacocinetica și eficacitatea tratamentului asociat cu Cotellic și vemurafenib pentru tratamentul pacienților cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAFV600 (conform rezultatelor testului cobas® 4800 de depistare a mutației BRAF V600). În acest studiu, 129 de pacienți au fost tratați cu Cotellic și vemurafenib: 63 nu au fost anterior tratați cu un inhibitor al BRAF (iBRAF), iar la 66 de pacienți a survenit progresia bolii sub tratament anterior cu vemurafenib. Dintre cei 63 de pacienți netratați anterior cu un iBRAF, 20 au primit anterior terapie sistemică pentru melanomul în stadiu avansat, în majoritatea cazurilor (80%) aceasta constând în imunoterapie.

Rezultatele obținute pentru pacienții netratați anterior cu un iBRAF din studiul NO25395 au fost în general în concordanță cu cele din studiul GO28141. Acești pacienți netratați anterior cu un iBRAF (n=63) au obținut o rată de răspuns obiectiv de 87%, incluzând răspuns complet la 16% dintre pacienți. Durata mediană a răspunsului a fost de 14,3 luni. Durata mediană a SFP la pacienții netratați anterior cu un iBRAF a fost de 13,8 luni, intervalul median al urmăririi fiind de 20,6 luni.

Dintre pacienții 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 pacienții 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 pacienții netratați anterior cu un iBRAF, supraviețuirea generală mediană a fost de 28,5 luni (ÎI 95%, 23,3-34,6). La pacienții la care boala a progresat sub tratament cu iBRAF, supraviețuirea generală mediană a fost de 8,4 luni (ÎI 95%, 6,7-11,1).

#### Copii și adolescenți

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 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 60 mg la pacienți cu neoplasm, cobimetinib a demonstrat o rată moderată de absorbție, cu o durată mediană a  $T_{max}$  de 2,4 ore. Valoarea medie a  $C_{max}$  la starea de echilibru și  $ASC_{0-24}$  au fost de 273 ng/ml și, 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 și 100 mg.

Biodisponibilitatea absolută a cobimetinib a fost de 45,9% (ÎI 90%: 39,7%, 53,1%) la voluntari sănătoși. Un studiu de bilanț al greutății la om a fost efectuat la voluntari sănătoși, demonstrând

metabolizarea extensivă a cobimetinib și eliminarea acestuia în materiile fecale. Acesta a fost absorbit în proporție de ~88%, indicând nivelul crescut de absorbție și metabolismul de prim pasaj.

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

### Distribuție

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

Volumul de distribuție a fost de 1050 l la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat intravenos o doză de 2 mg. Conform analizei de farmacocinetică populațională, volumul de distribuție observat a fost de 806 l la pacienții 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 și glucuronoconjugarea de către UGT2B7 sunt căile majore de metabolizare a cobimetinib. Cobimetinib este fracțiunea predominantă în plasmă. Nu s-au observat în plasmă metaboliți rezultați prin oxidare care să depășească 10% din doza marcată radioactiv circulantă totală sau metaboliți specifici la om. Doza nemodificată identificată în materiile fecale și urină a reprezentat 6,6% și, respectiv 1,6% din doza administrată, indicând că, în principal, cobimetinib este supus metabolizării și că eliminarea renală este minimă. Datele *in vitro* indică faptul că cobimetinib nu este un inhibitor al OAT1, OAT3 sau OAT2.

### Eliminare

Cobimetinib și metaboliții acestuia au fost caracterizați într-un studiu de bilanț al greutatei, efectuat la voluntari sănătoși. În medie, 94% din doză a fost recuperată în interval de 17 zile. Cobimetinib a fost metabolizat extensiv și 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 pacienții cu neoplazii a fost de 13,8 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire 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 circulația sistemică în interval de 2 săptămâni după oprirea tratamentului.

### Grupe speciale de pacienți

Conform unei analize de farmacocinetică populațională, sexul, rasa, apartenența etnică, valoarea inițială a scorului de performanță ECOG, insuficiența renală ușoară și moderată nu au avut un efect asupra farmacocineticii cobimetinib. Valorile inițiale ale vârstei și greutatei au fost identificate drept covariabile cu semnificație statistică pentru clearance-ul și, respectiv, pentru volumul de distribuție 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 populațională care a inclus 210 femei și 277 bărbați.

### *Pacienți vârstnici*

Vârsta nu are un efect asupra expunerii la cobimetinib, conform unei analize de farmacocinetică populațională care a inclus 133 de pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

### *Insuficiență renală*

Pe baza datelor preclinice și a studiului de bilanț al greutatei la om, cobimetinib este în principal metabolizat, eliminarea renală fiind minimă. Nu s-a efectuat un studiu de evaluare a farmacocineticii la pacienți cu insuficiență renală.

O analiză de farmacocinetică populațională care a utilizat date de la 151 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei (Clcr) între 60 și  $<90$  ml/min), 48 de pacienți cu insuficiență renală moderată (Clcr între 30 și  $<60$  ml/min) și 286 de pacienți cu funcție renală normală (Clcr  $\geq 90$  ml/min), a demonstrat că valoarea Clcr nu a avut o influență semnificativă asupra expunerii la cobimetinib. Conform analizei de farmacocinetică populațională, insuficiența renală de la ușoară la moderată nu influențează expunerea la cobimetinib. Datele provenite din utilizarea Cotellic la pacienți cu insuficiență renală severă sunt minime.

### *Insuficiență hepatică*

Profilul farmacocinetic al cobimetinib a fost evaluat la 6 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child Pugh), 6 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child Pugh), 6 pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child Pugh) și 10 voluntari sănătoși. Expunerile sistemice totale la cobimetinib după o doză unică au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu voluntarii sănătoși, în timp ce pacienții cu insuficiență hepatică severă au avut niveluri mai mici de expunere totală la cobimetinib (raport al mediei geometrice pentru  $ASC_{0-\infty}$  de 0,69 comparativ cu voluntarii sănătoși), aspect care nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Nivelurile de expunere la cobimetinib liber au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată comparativ cu cei cu funcție hepatică normală, în timp ce pacienții cu insuficiență hepatică severă au avut niveluri de expunere de aproximativ 2 ori mai mari (vezi pct. 4.2).

### *Copii și adolescenți*

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  $C_{max,ss}$  142 ng/ml (79,5%) și  $ASC_{0-24,ss}$  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 siguranță**

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 țesuturilor reproducătoare, inclusiv creșterea apoptozei/necrozei corpurilor luteale și veziculei seminale, celulelor epiteliale de la nivelul epididimului și vaginului la șobolan și al celulelor epiteliale de la nivelul epididimului la câine. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor observații.

În cazul administrării la femele gestante de șobolan, cobimetinib a provocat mortalitate embrionară și malformații fetale ale vaselor mari și craniului la niveluri de expunere sistemică similare expunerii la om, obținute în urma utilizării dozei recomandate.

Siguranța cardiovasculară a cobimetinib în asociere cu vemurafenib nu a fost evaluată *in vivo*. *In vitro*, cobimetinib a provocat inhibarea moderată a canalelor ionice hERG ( $CI_{50} = 0,5 \mu\text{M}$  [266 ng/ml]), care este de aproximativ 18 ori mai mare decât concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{\text{max}}$ ) corespunzătoare dozei de 60 mg care va fi disponibilă pe piață ( $C_{\text{max}}$  pentru medicamentul liber = 14 ng/ml [0,03  $\mu\text{M}$ ]).

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

Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate, efectuat la pui de șobolan, expunerile sistemice la cobimetinib au fost între 2 și 11 ori mai mari în ziua 10 post-naștere, comparativ cu ziua 38 post-naștere, când expunerile au fost similare celor de la adulți. La puii de șobolan, 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 și ficatului, greutate redusă a splinei și tiroidei/paratiroidei, creșterea valorii fosforului, bilirubinei și a masei eritrocitare și 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Comprimat

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Înveliș filmat

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Talc (E553b)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1048/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cotellic 20 mg comprimate filmate  
cobimetinib

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Comprimatele conțin și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

63 comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1048/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cotellic 20 mg comprimate filmate  
cobimetinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Cotellic 20 mg comprimate filmate cobimetinib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Cotellic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cotellic
3. Cum să luați Cotellic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cotellic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cotellic și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Cotellic**

Cotellic este un medicament pentru tratamentul cancerului, care conține substanța activă cobimetinib.

##### **Pentru ce se utilizează Cotellic**

Cotellic este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți care prezintă un tip de cancer de piele denumit melanom, care s-a extins în alte părți ale organismului sau care nu poate fi îndepărtat prin operație.

- Este utilizat împreună cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului denumit vemurafenib.
- Poate fi utilizat numai la pacienții în cazul cărora cancerul are o modificare (mutație) a unei proteine denumite "BRAF". Înainte de inițierea tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a depista această mutație. Este posibil ca această modificare să fi determinat apariția melanomului.

##### **Modul de acțiune a Cotellic**

Cotellic acționează împotriva unei proteine cunoscute sub numele "MEK", care este importantă pentru controlul creșterii celulelor canceroase. Atunci când Cotellic este utilizat în asociere cu vemurafenib (care țintește proteina "BRAF" modificată), încetinește și mai mult sau oprește dezvoltarea cancerului dumneavoastră.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cotellic**

##### **Nu luați Cotellic:**

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

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte să luați Cotellic.

## **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Cotellic, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți:

- **Sângerări**

Cotellic poate determina apariția de sângerări severe, în special la nivelul creierului sau stomacului (vezi, de asemenea, “Sângerări severe” la pct. 4). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați apariția unor sângerări neobișnuite sau oricare din aceste simptome: dureri de cap, amețeală, senzație de slăbiciune, prezența sângelui în scaun sau scaune foarte închise la culoare și vărsături însoțite de sânge.

- **Probleme cu ochii**

Cotellic poate cauza probleme ale ochilor (vezi și „Probleme cu ochii (vederea)” la pct. 4). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome: vedere încețoșată, vedere distorsionată, vedere parțială sau orice altă modificare a vederii pe durata tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va examina ochii dacă aveți 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 și “Probleme cu inima” la pct. 4). Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze teste înainte de începerea tratamentului cu Cotellic și pe durata acestuia, pentru a determina cât de bine pompează inima sânge. Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care simțiți bătăi puternice ale inimii, bătăi rapide sau neregulate ale inimii sau dacă vă confrunțați cu amețeli, senzație de leșin, senzație de scurtare a respirației, oboseală sau umflarea picioarelor.

- **Probleme cu ficatul**

Cotellic poate crește concentrația din sânge a anumitor enzime caracteristice ficatului, pe durata tratamentului. Medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge pentru a verifica aceste valori și va monitoriza cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră.

- **Probleme cu mușchii**

Cotellic poate determina creșterea concentrației creatin fosfokinazei, o enzimă care se regăsește mai ales la nivelul mușchilor, inimii și creierului. Acesta poate fi un semn că există vătămări la nivelul mușchilor (rabdmioliză) (vezi și „Probleme cu mușchii” la pct. 4). Medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge pentru a verifica aceste valori. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome: durere de mușchi, spasme ale mușchilor, slăbiciune sau urină închisă la culoare sau roșiatică.

- **Diaree**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți diaree. Diareea severă poate provoca pierderea de lichide din organism (deshidratare). Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră privind ceea ce puteți face pentru a preveni sau trata diareea.

## **Copii și adolescenți**

Cotellic nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea Cotellic la persoanele cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

## **Cotellic împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Cotellic poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența acțiunea Cotellic.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Cotellic, dacă luați:

<b>Medicament</b>	<b>Ce tratează medicamentul</b>
itraconazol, claritromicină, eritromicină, telitromicină, voriconazol, rifampicină, posaconazol, fluconazol, miconazol	pentru unele infecții fungice și bacteriene
ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdină, amprenavir, fosamprenavir	pentru infecția HIV
telaprevir	pentru hepatita C
nefazodonă	pentru depresie
amiodaronă	pentru bătăi neregulate ale inimii
diltiazem, verapamil	pentru valori crescute ale tensiunii arteriale
imatiniib	pentru cancer
carbamazepină, fenitoină	pentru crize epileptice
sunătoare	o plantă medicinală, utilizată pentru a trata depresia. Aceasta se eliberează fără prescripție medicală.

### **Cotellic împreună cu alimente și băuturi**

Evitați administrarea Cotellic împreună cu sucul de greșfrut, deoarece acesta poate crește cantitatea de Cotellic din sângele dumneavoastră.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-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 malformații congenitale permanente la copilul nenăscut.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Cotellic sau în interval de 3 luni după administrarea ultimei doze, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Nu se cunoaște dacă Cotellic trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre beneficiile și riscurile utilizării Cotellic, dacă alăptați.

### **Contracepție**

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cotellic vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Evitați să conduceți sau să folosiți utilaje dacă apar probleme cu vederea sau alte probleme care ar putea afecta capacitatea dumneavoastră de a face aceste lucruri, de exemplu, dacă vă simțiți amețit sau obosit. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### **Cotellic conține lactoză și sodiu**

Comprimatul conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu acesta înainte de a lua acest medicament.

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

### 3. Cum să luați Cotellic

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Cât să luați

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

- Luați comprimatele în fiecare zi timp de 21 de zile (perioadă denumită „ciclu de tratament”).
- După 21 de zile, nu luați 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 luați în continuare vemurafenib, așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
- Începeți următorul ciclu de tratament cu Cotellic cu durata de 21 de zile după pauza de 7 zile.
- Dacă apar reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să vă scadă doza, să vă oprească temporar sau permanent tratamentul. Luați întotdeauna Cotellic exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.

#### Cum să luați medicamentul

- Înghițiți comprimatele întregi cu apă.
- Cotellic poate fi administrat cu sau fără alimente.

#### Dacă vă simțiți rău

Dacă vă simțiți rău (aveți vărsături) după ce luați Cotellic, nu luați o altă doză de Cotellic în ziua respectivă. Continuați să luați Cotellic așa cum faceți în mod obișnuit, în ziua următoare.

#### Dacă luați mai mult Cotellic decât trebuie

Dacă luați mai mult Cotellic decât trebuie, discutați imediat cu un medic. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului și acest prospect.

#### Dacă uitați să luați Cotellic

- Dacă până la doza următoare au rămas mai mult de 12 ore, luați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă până la doza următoare au rămas mai puțin de 12 ore, nu mai luați doza uitată. Apoi luați doza următoare atunci când o faceți în mod obișnuit.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Dacă încetați să luați Cotellic

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

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

### 4. Reacții adverse posibile

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

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

#### Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile 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 funcție de zona unde se produce sângerarea, simptomele pot include:

- durere de cap, amețeli sau slăbiciune
- vărsături însoțite de sânge
- durere la nivelul abdomenului
- scaune de culoare roșie 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 consecința „retinopatiei seroase” (acumularea de lichid sub retina din componența ochiului). Simptomele de retinopatie seroasă includ:

- vedere încețoșată
- vedere distorsionată
- pierdere parțială 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:

- senzație de amețelă
- senzație de leșin
- senzație de scurtare a respirației
- oboseală
- senzație de bătăi puternice ale inimii, bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- umflare a picioarelor.

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

Cotellic poate cauza distrugerea țesutului muscular (rabdmioliză), iar simptomele pot include:

- durere la nivelul mușchilor
- spasme și slăbiciune la nivelul mușchilor
- urină închisă la culoare sau roșiatică.

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

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți diaree și respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră privind ceea ce puteți face pentru a preveni sau trata diareea.

**Alte reacții adverse**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

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

- creștere a sensibilității pielii față de lumina solară
- erupție trecătoare pe piele
- senzație de rău (greață)
- febră
- frisoane
- creșterea 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 găsește mai ales în inimă, creier și mușchii scheletici
- vărsături
- erupție 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 roșii în sânge)
- sângerări

- îngroșare 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).

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

- unele tipuri de cancer de piele cum sunt carcinomul bazo-celular, carcinomul cutanat cu celule scuamoase și keratoacantomul
- deshidratare, ceea ce înseamnă că organismul dumneavoastră nu are suficiente lichide
- scăderea valorilor de fosfat și sodiu (conform rezultatelor testelor de sânge)
- creșterea nivelului de zahăr din sânge (conform rezultatelor testelor de sânge)
- creșterea valorilor unui pigment caracteristic ficatului (denumit „bilirubină”) în sânge. Semnele includ îngălbenirea pielii sau albului ochilor
- inflamația plămânilor, ceea ce poate determina îngreunarea respirației și poate pune în pericol viața (denumită „pneumonită”).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cotellic**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cotellic**

- Substanța activă este cobimetinib. Fiecare comprimat filmat conține hemifumarat de cobimetinib echivalent cu cobimetinib 20 mg.
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 “Cotellic conține lactoză și sodiu”):
  - lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu în componența comprimatului; și
  - alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol și talc în componența învelișului filmat.

### **Cum arată Cotellic și conținutul ambalajului**

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(see Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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