

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cotellic 20 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller cobimetinibhemifumarat motsvarande 20 mg cobimetinib.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 36 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, filmdragerade tabletter, cirka 6,6 mm i diameter med ”COB” ingraverat på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Cotellic är indicerat för användning i kombination med vemurafenib, för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Cotellic i kombination med vemurafenib bör inledas av och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan behandling inleds måste patientens tumörstatus konstaterats vara BRAF V600-mutationspositiv med ett validerat test (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Dosering

Den rekommenderade dosen av Cotellic är 60 mg (3 tabletter à 20 mg) en gång dagligen.

Cotellic tas över en 28-dagars cykel. Varje dos består av tre 20 mg tabletter (60 mg) vilka ska tas en gång dagligen under 21 dagar i följd (dag 1 till 21 – behandlingsperiod); följt av ett uppehåll på 7 dagar (dag 22 till 28 – behandlingssuppehåll). Varje efterföljande behandlingscykel med Cotellic ska starta efter att behandlingssuppehållet på 7 dagar har passerat.

Se produktresumén för vemurafenib för information om dosering av vemurafenib.

### *Behandlingstid*

Behandling med Cotellic ska fortsätta tills patienten inte längre har nytta av behandlingen, eller tills oacceptabel toxicitet utvecklats (se tabell 1 nedan).

### *Missade doser*

Om en dos missas kan den tas upp till 12 timmar före nästa dos. Detta för att upprätthålla doseringen en gång dagligen.

### *Kräkning*

Om patienten kräks efter att dosen tagits så ska patienten inte ta en ytterligare dos den dagen, utan ska fortsätta behandlingen som vanligt nästföljande dag.

### *Generell dosjustering*

Beslut om att sänka dosen för antingen ena eller båda behandlingarna bör baseras på förskrivarens bedömning av den enskilda patientens säkerhet eller tolerabilitet. Dosjustering av Cotellic är oberoende av dosjustering av vemurafenib.

Om doser utelämnas vid toxicitet, bör dessa doser inte ersättas. När dosen en gång har reducerats, skall den inte ökas vid ett senare tillfälle.

Tabell 1 nedan visar generella råd om dosjustering av Cotellic.

**Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar för Cotellic**

<b>Grad (CTC-AE)*</b>	<b>Rekommenderad Cotellic-dos</b>
<b>Grad 1 eller Grad 2 (tolerabla)</b>	Ingen dosreduktion. Behåll Cotellic med en dos av 60 mg en gång dagligen (3 tabletter).
<b>Grad 2 (intolerabla) eller Grad 3/4</b>	
Första händelsen	Avbryt behandling tills grad $\leq 1$ . Återuppta dosering med 40 mg en gång dagligen (2 tabletter).
Andra händelsen	Avbryt behandling tills grad $\leq 1$ . Återuppta dosering med 20 mg en gång dagligen (1 tablett).
Tredje händelsen	Överväg permanent utsättning.

\*Intensiteten av biverkningar klassificeras med hjälp av The Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

### *Dosjusteringsråd vid blödning*

Grad 4 händelser eller cerebral blödning: Behandling med Cotellic ska avbrytas. Avsluta behandling med Cotellic permanent vid blödning som orsakats av Cotellic.

Grad 3 händelser: Behandling med Cotellic ska avbrytas under utvärderingen för att undvika möjlig påverkan på händelsen. Det saknas data om effekten av dosreduktion av Cotellic vid blödning. Klinisk bedömning bör användas vid övervägande om att återuppta behandling med Cotellic. Behandling med vemurafenib kan fortsätta samtidigt som behandling med Cotellic avbrutits, om det är kliniskt motiverat.

### Dosjusteringsråd vid vänsterkammardysfunktion

Permanent utsättning av Cotellic bör övervägas om Cotellic tros orsaka hjärtsymtom som inte förbättrats efter tillfällig utsättning.

**Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för Cotellic hos patienter med minskad ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) jämfört med utgångsvärdet**

Patient	LVEF-värde	Rekomm. dosjustering Cotellic	LVEF-värde efter behandlingsuppehåll	Rekommenderad daglig dos Cotellic
Asymtomatisk	≥ 50% (eller 40-49% och < 10% absolut minskning från utgångsvärdet)	Fortsätt med nuvarande dos	N/A	N/A
	< 40% (eller 40-49% och ≥ 10% absolut minskning från utgångsvärdet)	Avbryt behandlingen under 2 veckor	< 10% absolut minskning från utgångsvärdet	Första händelsen: 40 mg
				Andra händelsen: 20 mg
				Tredje händelsen: permanent utsättning
< 40% (eller ≥ 10% absolut minskning från utgångsvärdet)	Permanent utsättning			
Symtomatisk	N/A	Avbryt behandlingen under 4 veckor	Asymtomatisk och < 10% absolut minskning från utgångsvärdet	Första händelsen: 40 mg
				Andra händelsen: 20 mg
				Tredje händelsen: permanent utsättning
			Asymtomatisk och < 40% (eller ≥ 10% absolut minskning från utgångsvärdet)	Permanent utsättning
Symtomatisk oavsett LVEF	Permanent utsättning			

N/A = Not Applicable (ej tillämpbar)

Behandling med vemurafenib kan fortsätta samtidigt som behandling med Cotellic justeras, om det är kliniskt motiverat.

### Dosjusteringsråd vid rabdomyolys och förhöjning av kreatinfosfokinas

#### *Rabdomyolys eller symtomatisk förhöjning av kreatinfosfokinas:*

Behandling med Cotellic ska avbrytas. Om rabdomyolys eller symtomatisk förhöjning av kreatinfosfokinas inte förbättras inom 4 veckor ska behandling med Cotellic avslutas permanent. Om svårighetsgraden förbättras med minst en grad inom 4 veckor kan behandlingen med Cotellic återupptas med en dos som sänkts med 20 mg, om kliniskt motiverat. Patienter ska övervakas noga. Behandling med vemurafenib kan fortsätta samtidigt som behandling med Cotellic modifierats.

#### *Asymptomatisk förhöjning av kreatinfosfokinas:*

Grad 4: Behandling med Cotellic ska avbrytas. Om kreatinfosfokinas inte förbättrats till  $\leq$  grad 3 inom 4 veckor efter avbruten dosering ska behandling med Cotellic avslutas permanent. Om förbättring av kreatinfosfokinas sker till  $\leq$  grad 3 inom 4 veckor kan behandlingen med Cotellic återupptas med en dos som sänkts med 20 mg, om kliniskt motiverat. Patienten ska övervakas noga. Behandling med vemurafenib kan fortsätta samtidigt som behandling med Cotellic modifieras.

Grad  $\leq$  3: Efter att rabdomyolys uteslutits behöver doseringen av Cotellic inte modifieras.

### Dosjusteringsråd för Cotellic vid samtidig behandling med vemurafenib

#### *Onormala levervärden*

Vid onormala levervärden av grad 1 och 2 ska behandlingen med Cotellic och vemurafenib fortsätta med oförändrad dosering.

Grad 3: Behandlingen med Cotellic ska fortsätta med oförändrad dosering. Dosen för vemurafenib kan reduceras såsom kliniskt lämpligt. Se produktresumén för vemurafenib.

Grad 4: Behandlingen med Cotellic och vemurafenib ska avbrytas. Om de onormala levervärdena förbättras till grad  $\leq$  1 inom fyra veckor så ska behandlingen med Cotellic återupptas med en 20 mg lägre dos och vemurafenib med en kliniskt lämplig dos enligt produktresumén för vemurafenib.

Behandlingen med Cotellic och vemurafenib ska avslutas om de onormala levervärdena inte förbättras till grad  $\leq$  1 inom 4 veckor eller om onormala levervärden av grad 4 återkommer efter initial förbättring.

#### *Ljuskänslighet*

Grad  $\leq$  2 (tolerabel) ljuskänslighet bör behandlas med understödande behandling.

Grad 2 (intolerabel) eller grad  $\geq$  3 ljuskänslighet: Avbryt behandlingen med Cotellic och vemurafenib tills förbättring till grad  $\leq$  1 uppnås. Behandling med Cotellic kan då återupptas med oförändrad dos. Dosen för vemurafenib ska reduceras såsom kliniskt lämpligt. Se produktresumén för vemurafenib för information.

#### *Hudutslag*

Hudutslag kan förekomma vid behandling med både Cotellic och vemurafenib. Behandlingen med Cotellic och/eller vemurafenib kan tillfälligt avbrytas och/eller fortsätta med reducerad dos som kliniskt indicerat. Dessutom:

Grad  $\leq$  2 (tolerabla) hudutslag bör behandlas med understödande behandling. Behandling med Cotellic kan fortsätta med oförändrad dosering.

Grad 2 (intolerabla) eller grad  $\geq 3$  akneliknande hudutslag: Generella doseringsrekommendationer för Cotellic enligt tabell 1 ska följas. Behandling med vemurafenib kan fortsätta samtidigt som behandlingen med Cotellic justeras (om kliniskt indicerat).

Grad 2 (intolerabla) eller grad  $\geq 3$  icke-akneliknande makulopapulära utslag: Fortsätt behandling med Cotellic med oförändrad dosering om kliniskt indicerat. Dosen för vemurafenib kan tillfälligt avbrytas och/eller reduceras, se produktresumén för vemurafenib för mer information.

#### *QT-förlängning*

Om QTc överstiger 500 msec under behandlingen, se vemurafenibs produktresumé (avsnitt 4.2) för dosjusteringar för vemurafenib. Ingen dosjustering av Cotellic krävs när det tas i kombination med vemurafenib.

#### Särskilda patientpopulationer

##### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering krävs för patienter  $\geq 65$  år.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering rekommenderas inte för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (se avsnitt 5.2). Eftersom det finns minimalt med data gällande patienter med gravt nedsatt njurfunktion kan en effekt inte uteslutas. Cotellic ska ges med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering rekommenderas inte för patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan ha förhöjda plasmakoncentrationer av obundet cobimetinib jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 5.2). Onormala leverfunktionsvärden kan förekomma med Cotellic och försiktighet ska iaktas hos patienter med någon grad av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

##### *Icke-kaukasiska patienter*

Säkerheten och effekten för Cotellic har inte fastställts hos icke-kaukasiska patienter.

##### *Pediatrisk population*

Säkerheten och effekten för Cotellic har inte fastställts hos barn och ungdomar under 18 års ålder. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men inga doseringsrekommendationer kan ges.

#### Administreringssätt

Cotellic är avsett för oralt bruk. Tabletterna ska sväljas hela med vatten. De kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Innan behandling med Cotellic i kombination med vemurafenib inleds måste patientens tumörstatus konstaterats vara BRAF V600-mutationspositiv med ett validerat test.

### Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter som haft sjukdomsprogress på en BRAF-hämmare

Det finns begränsad data gällande patienter som tar kombinationen Cotellic med vemurafenib som haft sjukdomsprogress på en tidigare BRAF-hämmare. Dessa data visar att effekten av kombinationen kommer att vara lägre hos dessa patienter (se avsnitt 5.1). Därför bör andra behandlingsalternativ övervägas innan behandling med kombinationen inleds hos denna population som tidigare behandlats med BRAF-hämmare. Sekvensen av behandlingar efter progression på en tidigare BRAF-hämmare har inte fastställts.

### Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med hjärnmetastaser

Begränsade data visar att säkerheten av kombinationen Cotellic och vemurafenib hos patienter med ett BRAF V600-mutationspositivt melanom som har metastaserat till hjärnan överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för Cotellic i kombination med vemurafenib. Effekten av kombinationen Cotellic och vemurafenib hos dessa patienter har inte utvärderats. Den intrakraniella aktiviteten för Cotellic är okänd (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Blödning

Händelser med blödning, inklusive kraftiga blödningshändelser kan inträffa (se avsnitt 4.8).

Försiktighet ska iakttas hos patienter med ytterligare riskfaktorer för blödning, som hjärnmetastaser och/eller hos patienter som samtidig använder läkemedel som ökar risken för blödning (inklusive trombocyttaggregationshämmande läkemedel eller antikoagulantia). För hantering av blödning, se avsnitt 4.2.

### Serös retinopati

Serös retinopati (vätskeansamling i näthinnsans skikt) har observerats hos patienter som behandlats med MEK-hämmare, inklusive Cotellic (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa händelser klassades som korioretinopati eller näthinneavlossning.

Mediantiden till första uppkomst av serös retinopati var en månad (intervall 0-9 månader). De flesta händelser observerade i kliniska studier försvann helt eller förbättrades till asymtomatisk grad 1 efter behandlingssupphåll eller reducerad dos.

Patienterna bör bedömas vid varje besök för symtom på nya eller förvärrade synrubbningar. Oftalmologisk bedömning rekommenderas om symtom på nya eller förvärrade synrubbningar identifieras. Om serös retinopati diagnostiseras ska behandlingen med Cotellic avbrytas tills ögonsymtomen förbättras till grad  $\leq 1$ . Serös retinopati kan hanteras genom behandlingssupphåll, dosreduktion eller avslutande av behandling (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

### Vänsterkammardysfunktion

Minskad ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) jämfört med utgångsvärdet har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic (se avsnitt 4.8). Mediantiden till första uppkomst var fyra månader (1-13 månader).

LVEF ska mätas innan behandlingsstart för att fastställa ett utgångsvärde, sedan efter första månadens behandling och minst var tredje månad, eller som kliniskt indicerat, tills behandlingen avslutats. Minskad ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) jämfört med utgångsvärdet kan hanteras genom behandlingssupphåll, dosreduktion eller avslutande av behandling (se avsnitt 4.2).

För alla patienter som återupptar behandling med dosreduktion av Cotellic så ska LVEF mätas efter ca 2, 4, 10 och 16 veckor, och sedan som kliniskt indicerat.

Patienter som har ett utgångsvärde för LVEF antingen under det undre normalvärdet (LLN) eller under 50% har inte studerats.

### Onormala leverfunktionsvärden

Onormala leverfunktionsvärden kan förekomma när Cotellic används i kombination med vemurafenib och när vemurafenib ges som monoterapi (se produktresumén för vemurafenib).

Onormala leverfunktionsvärden har observerats hos patienter som behandlas med Cotellic och vemurafenib, framför allt ökning av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och alkaliskt fosfat (se avsnitt 4.8).

Onormala leverfunktionsvärden ska monitoreras genom att leverfunktionsvärden tas innan kombinationsbehandling inleds och varje månad under behandlingstiden, eller oftare om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Onormala leverfunktionsvärden av grad 3 ska hanteras genom behandlingsuppehåll eller dosreduktion av vemurafenib. Onormala leverfunktionsvärden av grad 4 hanteras genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller avslut av behandlingen för både Cotellic och vemurafenib (se avsnitt 4.2).

### Rabdomyolys och förhöjning av kreatinfosfokinas

Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som fått Cotellic (se avsnitt 4.8).

Om rabdomyolys har diagnostiserats ska behandling med Cotellic avbrytas och kreatinfosfokinasnivåerna och andra symtom övervakas tills det gått över. Beroende på svårighetsgraden av rabdomyolys kan dosreduktion eller avbrytande av behandling krävas (se avsnitt 4.2).

Förhöjning av kreatinfosfokinas till grad 3 och 4, inklusive asymtomatisk förhöjning över nivån före behandlingsstart, inträffade även hos patienter som fick Cotellic och vemurafenib i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Mediantiden till första uppkomsten av förhöjning av kreatinfosfokinas av grad 3 och 4 var 16 dagar (intervall; 11 dagar till 10 månader); mediantiden till fullständig normalisering av kreatinfosfokinasnivåerna var 16 dagar (intervall 2 dagar till 15 månader).

Serumkreatinfosfokinasförhöjningar och kreatininnivåerna ska mätas innan behandlingen inleds för att fastställa ursprungsnivån före behandling, och sedan följas månadsvis under behandlingen, eller enligt vad som är kliniskt motiverat. Om serumkreatinfosfokinas är förhöjt, kontrollera tecken och symtom på rabdomyolys eller andra orsaker. Beroende på allvarlighetsgraden av symtomen eller förhöjningen av kreatinfosfokinas kan behandlingsuppehåll, dosreduktion eller avslutning av behandling krävas (se avsnitt 4.2).

### Diarré

Diarré av grad  $\geq 3$  och allvarlig diarré har rapporterats hos patienter som behandlats med Cotellic. Diarré bör hanteras med medel mot diarré och stödjande vård. För diarré av grad  $\geq 3$  som inträffar trots stödjande vård bör behandlingsuppehåll för Cotellic och vemurafenib göras tills diarrén har förbättrats till grad  $\leq 1$ . Om diarré av grad  $\geq 3$  återkommer bör dosen av Cotellic och vemurafenib reduceras (se avsnitt 4.2).

### Läkemedelsinteraktioner: CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare vid behandling med Cotellic bör undvikas. Försiktighet bör iaktas om en måttlig CYP3A-hämmare ges tillsammans med Cotellic. Om samtidig användning med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare inte kan undvikas, ska patienterna



säkerhetsövervakas noggrant och dosjusteringar tillämpas om det är kliniskt indicerat (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

#### QT-förlängning

Om QTc överstiger 500 msec under behandlingen, se vemurafenibs produktresumé avsnitt 4.2 och 4.4.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d v s är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Andra läkemedels effekt på cobimetinib

##### *CYP3A-hämmare*

Cobimetinib metaboliseras av CYP3A. Hos friska frivilliga ökade AUC för cobimetinib ungefär 7-faldigt i närvaro av en kraftig CYP3A- hämmare (itakonazol). Interaktionens omfattning skulle kunna vara lägre hos patienter.

##### Kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.4.)

Undvik samtidig administrering av cobimetinib med kraftiga CYP3A-hämmare. Kraftiga CYP3A-hämmare inkluderar, men är inte begränsade till ritonavir, cobisistat, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol, nefazodon och grapefruktjuice. Om samtidig användning av en stark CYP3A hämmare inte kan undvikas, ska patienterna noggrant säkerhetsövervakas. För starka CYP3A-hämmare som används på kort sikt (7 dagar eller mindre), överväg att avbryta administreringen av cobimetinib under den tid hämmare används.

##### Måttliga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.4.)

Iakttag försiktighet vid samtidig administrering av cobimetinib med måttliga CYP3A-hämmare. Måttliga CYP3A-hämmare inkluderar, men är inte begränsade till amiodaron, erytromycin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosemprenavir, imatinib. När cobimetinib samtidigt administreras med måttliga CYP3A-hämmare ska patienterna noggrant säkerhetsövervakas.

##### Milda CYP3A-hämmare

Cobimetinib kan ges samtidigt med milda CYP3A-hämmare utan dosjustering.

##### *CYP3A-inducerare*

Även om samtidig administrering av cobimetinib med en kraftig CYP3A-inducerare inte har undersökts i kliniska studier, är en minskning av cobimetinibexponeringen sannolik. Därför bör samtidig användning av måttliga och kraftiga CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenytoin och johannesört) undvikas. Alternativa medel med ingen eller minimal CYP3A-induktion bör övervägas. Med tanke på att cobimetinib-koncentrationerna sannolikt kommer att minska avsevärt vid samtidig administrering med måttliga till starka CYP3A-inducerare, kan behandlingseffekten för patienten påverkas.

### *P-glykoprotein-hämmare*

Cobimetinib är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av P-gp-hämmare, såsom ciklosporin och verapamil kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av cobimetinib.

### Cobimetinibs effekt på andra läkemedel

#### *CYP3A- and CYP2D6-substrat*

En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie (DDI-, drug-drug interaction-studie) på cancerpatienter visade att plasmakoncentrationerna av midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) och dextrometorfan (ett känsligt CYP2D6 substrat) inte förändrades i närvaro av cobimetinib.

#### *CYP1A2-substrat*

*In vitro* är cobimetinib en måttlig hämmare av CYP1A2 och kan därför minska exponeringen av substrat för detta enzym, t.ex. teofyllin. Inga kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts för att utvärdera dessa fynd.

#### *BCRP-substrat*

*In vitro* är cobimetinib en måttlig hämmare av BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Inga kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts för att utvärdera detta fynd och kliniskt relevant inhibering av BCRP på tarmnivå kan inte uteslutas.

### Andra cancerläkemedel

#### *Vemurafenib*

Det finns ingen evidens för någon kliniskt signifikant läkemedelsinteraktion mellan cobimetinib och vemurafenib hos patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom och därför finns inga rekommendationer angående dosjusteringar.

### Cobimetinibs effekt på läkemedelstransportsystem

*In vitro*-studier visar att cobimetinib inte är ett substrat av leverupptagstransportörerna OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. Däremot hämmar det svagt dessa transportörer. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte undersökts.

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor / preventivmetoder

Kvinnor i fertil ålder bör rådas att använda två effektiva preventivmetoder, t.ex. kondom eller annan barriärmetod (med spermiedödande medel, om sådant finns tillgängligt) under behandling med Cotellic och under minst tre månader efter avslutad behandling.

### Graviditet

Det finns inga data från användning av Cotellic hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryodödighet och missbildningar av de stora blodkärlen och kraniet hos foster (se avsnitt 5.3). Cotellic bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande av moderns behov och risken för fostret.

## Amning

Det är inte känt om cobimetinib utsöndras i bröstmjölks. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta Cotellic-behandlingen med hänsyn till nyttan av amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Det finns inga data för cobimetinib avseende människa. Hos djur har inga fertilitetsstudier utförts, men biverkningar sågs på fortplantningsorganen (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av detta är okänd.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Cotellic har liten effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Synstörningar har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med cobimetinib i kliniska studier (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda maskiner om de upplever synrubbingar eller andra biverkningar som kan påverka deras förmåga.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Cotellic i kombination med vemurafenib har utvärderats hos 247 patienter med avancerade BRAF V600-mutationspositiva melanom, i studie GO28141. Mediantiden till debut av den första grad  $\geq 3$ - biverkningen var 0,6 månader i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib och 0,8 månader i gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib.

Säkerheten för Cotellic i kombination med vemurafenib har också utvärderats hos 129 patienter med framskridna BRAF V600-mutationspositiva melanom, i studie NO25395. Säkerhetsprofilen i studie NO25395 överensstämde med den som observerades i studie GO28141.

De vanligaste biverkningarna i studie GO28141 ( $> 20\%$ ) som observerades med högre frekvens i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib var diarré, utslag, illamående, feber, ljuskänslighetsreaktion, ALAT-ökning, ASAT-ökning, ökning av kreatinfosfokinas i blod och kräkning. De vanligaste biverkningarna ( $> 20\%$ ) som observerades med högre frekvens i gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib var artralgi, alopeci och hyperkeratos. Trötthet observerades med liknande frekvenser i båda grupperna.

Se produktresumén för vemurafenib för fullständiga beskrivningar av alla biverkningar förknippade med vemurafenibbehandling.

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna är baserade på resultat från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-multicenterstudie (GO28141). I studien utvärderas säkerhet och effekt av Cotellic i kombination med vemurafenib, jämfört med enbart vemurafenib, hos tidigare obehandlade BRAF V600-mutationspositiva patienter med icke-resektabelt lokalt avancerat (stadium IIIc) eller metastaserat melanom (stadium IV).

Biverkningarnas frekvens är baserad på säkerhetsanalysen av patienter behandlade med cobimetinib plus vemurafenib med en medianuppföljningstid på 11,2 månader (med 19 september 2014 som sista datum för datainsamling).

Biverkningar som rapporterats hos melanompatienter är listade nedan enligt organsystemklass, frekvens och svårighetsgrad enligt MedDRA. Följande indelning har använts för klassificering av frekvens:

Mycket vanliga  $\geq 1/10$

Vanliga  $\geq 1/100$  till  $<1/10$

Mindre vanliga  $\geq 1/1000$  till  $<1/100$

Sällsynta  $\geq 1/10\ 000$  till  $<1/1000$

Mycket sällsynta  $<1/10\ 000$

Tabell 3 anger biverkningar som anses ha ett samband med användningen av Cotellic. Inom varje frekvensområde anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad, rapporterade enligt NCI-CTCAE v 4.0 (Common Toxicity Criteria) som använts för bedömning av toxicitet i studie GO28141.

**Tabell 3 Biverkningar hos patienter som behandlats med Cotellic i kombination med vemurafenib i studie GO28141<sup>^</sup>**

Systemorgan	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		Basalcellscancer, kutan skivepitelcancer**, keratoakantom**	
Blodet och lymfsystemet	Anemi		
Metabolism och nutrition		Dehydrering, hypofosfatemi, hyponatremi, hyperglykemi	
Ögon	Serös retinopati <sup>a</sup> , dimsyn	Synnedstättning	
Blodkärl	Högt blodtryck, blödning*		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Pneumonit	
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, kräkning, stomatit		
Hud och subkutan vävnad	Ljuskänslighet <sup>b</sup> , utslag, makulopapulära utslag, acneiform dermatit, hyperkeratos**, pruritus <sup>c</sup> , torr hud <sup>c</sup>		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Rabdomyolys***
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Feber, frossa, perifera ödem <sup>c</sup>		
Undersökningar	CPK-ökning i blod, ALAT-ökning, ASAT-ökning, gammaglutamyltransferas (GGT)-ökning, ökning av alkaliskt fostatas i blod	Minskning av ejektionsfraktion, bilirubin-ökning i blod	

<sup>^</sup> 19 september 2014 som sista datum för datainsamling

\* Se punkten *Blödning* i avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar"

\*\* Se punkten *Kutan skivepitelcancer, keratoakantom och hyperkeratos* i avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar"

\*\*\* Se stycket om *Rabdomyolys* i avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar".

<sup>a</sup> Inkluderar både korioretinopati och näthinneavlossning som indikerar serös retinopati (se avsnitt 4.4)

<sup>b</sup> Kombinerad siffra som inkluderar rapporter om ljuskänslighetsreaktion, solbränna, soldermatit, aktinisk elastos

° Biverkningar identifierade i en studie med cobimetinib i monoterapi (ML29733; studie i USA). Däremot var dessa även rapporterade biverkningar i kliniska studier med cobimetinib i kombination med vemurafenib med patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Blödning*

Blödningar har rapporterats oftare i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib än i gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (alla typer och grader: 13% vs 7%). Mediantiden till den första händelsen var 6,1 månader i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib.

Majoriteten av dessa händelser var av grad 1 eller 2 och icke-allvarliga. De flesta händelser gick över utan förändring av Cotellic-dosen. Kraftiga blödningshändelser (inklusive blödningar intrakraniellt och i magtarmkanalen) rapporterades efter marknadsintroduktionen. Risken för blödning kan vara förhöjd vid samtidig behandling med trombocytaggregationshämmande läkemedel eller antikoagulantia. Om blödning uppstår ska behandling ges enligt klinisk indikation (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Rabdomyolys*

Rabdomyolys har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Tecken och symtom på rabdomyolys motiverar lämplig klinisk utvärdering och behandling, tillsammans med dosmodifiering eller avbrytande av behandling med Cotellic beroende på svårighetsgraden av biverkan (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Ljuskänslighet*

Ljuskänslighet har observerats med en högre frekvens i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (47% jämfört med 35%). Majoriteten av händelserna var av grad 1 eller 2, händelser av grad  $\geq 3$  inträffade hos 4% av patienterna i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib mot 0% i gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib.

Det fanns ingen påvisbar trend gällande tid till uppkomst för händelser av grad  $\geq 3$ . Ljuskänslighet av grad  $\geq 3$  i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib behandlades primärt med topikala läkemedel i samband med behandlingsuppehåll av både cobimetinib och vemurafenib (se avsnitt 4.2).

Inga tecken på ljuskänslighet observerades när Cotellic gavs som monoterapi.

#### *Kutan skivepitelcancer, keratoakantom och hyperkeratos*

Kutan skivepitelcancer har rapporterats med en lägre frekvens i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (alla grader: 3% jämfört med 13%). Keratoakantom har rapporterats med en lägre frekvens i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (alla grader: 2% jämfört med 9%). Hyperkeratos har rapporterats med en lägre frekvens i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (alla grader: 11% jämfört med 30%).

#### *Serös retinopati*

Fall av serös retinopati har rapporterats hos patienter som behandlats med Cotellic (se avsnitt 4.4.) För patienter som rapporterar nya eller förvärrade synstörningar, rekommenderas en oftalmologisk undersökning. Serös retinopati kan hanteras med behandlingsuppehåll, dosreduktion eller avslutad behandling (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

### *Vänsterkammardysfunktion*

Minskning av LVEF från utgångsvärdet har rapporterats hos patienter som fått Cotellic (se avsnitt 4.4). LVEF bör mätas innan behandlingen inleds för att fastställa ett utgångsvärde, sedan efter den första månadens behandling och minst var tredje månad eller som kliniskt indicerat, tills behandlingen avslutas. Minskning av LVEF jämfört med utgångsvärdet kan hanteras med hjälp av behandlingsuppehåll, dosreduktion eller avslutad behandling (se avsnitt 4.2).

### *Onormala labvärden*

#### Onormala leverfunktionsvärden

Onormala leverfunktionsvärden, särskilt ALAT, ASAT, och alkaliskt fosfatase har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic i kombination med vemurafenib (se avsnitt 4.4). Leverfunktionsvärden bör kontrolleras innan start av kombinationsbehandling och varje månad under behandlingen, eller oftare om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

#### Förhöjt kreatinfosfokinas i blod

Asymtomatiskt förhöjt kreatinfosfokinas i blod observerades med en högre frekvens i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib i studie GO28141 (se avsnitt 4.2 och 4.4). Ett fall av rabdomyolys observerades i respektive behandlingsarm av studien med samtidig CPK-ökning i blod.

Tabell 4 visar frekvensen av onormala leverfunktionsvärden och förhöjt kreatinfosfokinas för alla grader och grad 3-4.

**Tabell 4 Leverfunktion- och andra laboratorieprover som uppmätts i fas III-studien GO28141**

Förändringar av rapporterade laboratedata	Cotellic plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Alla Grader	Grad 3-4	Alla Grader	Grad 3-4
<b>Leverfunktionsvärden</b>				
Ökning av alkaliskt fostatas	69	7	55	3
ALAT-ökning	67	11	54	5
ASAT-ökning	71	7	43	2
GGT-ökning	62	20	59	17
Bilirubin-ökning (i blod)	33	2	43	1
<b>Andra laboratorieavvikelser</b>				
kreatinfosfokinas,-ökning (i blod)	70	12	14	<1

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre patienter*

I fas III-studien med Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med inoperabelt eller metastaserat melanom (n = 247), var 183 patienter (74%) <65 år, 44 patienter (18%) 65-74 år, 16 patienter (6%) 75-84 år och 4 patienter (2%) ≥85 år. Andelen patienter med biverkningar (AE) var likartad för patientgrupperna <65 år och ≥65 år. Patienter ≥65 år var mer benägna att drabbas av allvarliga biverkningar (SAE) och uppleva biverkningar som ledde till utsättande av cobimetinib än de <65 år

### *Pediatrik population*

Säkerheten av Cotellic hos barn och ungdomar har inte helt fastställts. Säkerheten av Cotellic utvärderades i en multicenter, öppen, doseskaleringsstudie hos 55 pediatrika patienter, i åldern 2-17 år, med solida tumörer. Säkerhetsprofilen för Cotellic hos dessa patienter överensstämde med den vuxna populationen (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen farmakokinetisk studie har genomförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen särskild dosjustering rekommenderas för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion, baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen (se avsnitt 5.2). Eftersom det finns minimalt med data gällande patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Cotellic bör ges med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering rekommenderas inte för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av överdosering i kliniska studier på människa. Vid misstänkt överdosering bör cobimetinib-behandlingen avbrytas och understödande behandling sättas in. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av cobimetinib.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EE02

#### Verkningsmekanism

Cobimetinib är en reversibel, selektiv, allosterisk, peroral hämmare som blockerar mitogenaktiverade proteinkinaser (MAPK) genom att verka på mitogenaktiverade extracellulärt signalreglerade kinas (MEK) 1 och MEK 2, vilket resulterar i hämning av fosforyleringen av extracellulärt signalrelaterade kinas (ERK) 1 och 2. Cobimetinib blockerar därmed celledningen som induceras via MAPK-signalvägen genom hämning av MEK1/2. I prekliniska modeller har kombinationen av cobimetinib och vemurafenib, som ger en samtidig hämning av muterade BRAF V600-proteiner och MEK-proteiner i melanomceller, visats inhibera reaktivering av MAPK signalvägen via MEK 1/2. Detta resulterade i en starkare hämning av intracellulär signalering och minskad tumörcellstillväxt.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Det finns begränsade säkerhetsdata och inga effektdata för Cotellic i kombination med vemurafenib hos patienter med metastaser i centrala nervsystemet. Det finns inga data från patienter med icke-kutant malignt melanom.



### *Studie GO28141 (coBRIM)*

Studie GO28141 är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III- multicenterstudie. I studien utvärderas säkerhet och effekt för Cotellic i kombination med vemurafenib, jämfört med vemurafenib plus placebo, hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600-mutationspositivt inoperabelt lokalt avancerat (stadium IIIc) eller metastaserat melanom (stadium IV).

Endast patienter med ECOG funktionsstatus 0 och 1 inkluderades i studie GO28141. Patienter med ECOG funktionsstatus 2 eller högre exkluderades från studien.

Efter att BRAF V600-mutation bekräftats med cobas 4800 BRAF V600 mutationstest, så randomiserades 495 tidigare obehandlade patienter med inoperabelt lokalt avancerat eller metastaserat melanom till att få antingen:

- Placebo en gång dagligen dag 1-21 av varje 28-dagars behandlingscykel och 960 mg vemurafenib två gånger dagligen dag 1-28, eller
- Cotellic 60 mg en gång dagligen dag 1-21 av varje 28-dagars behandlingscykel och 960 mg vemurafenib två gånger dagligen dag 1-28

Det primära effektmåttet var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (progression-free survival = PFS). Sekundära effektmått inkluderade överlevnad (overall survival = OS), objektiv responsfrekvens, prövarbedömd responsduration och progressionsfri överlevnad enligt bedömning av en oberoende utvärderingsgrupp (independent review facility = IRF).

Utvalda patientdata: 58% av patienterna var män, medianåldern var 55 år (intervall 23-88 år), 60% hade metastaserat melanom stadium M1C och andelen patienter med förhöjt LDH var 46,3% i gruppen som behandlades med cobimetinib plus vemurafenib och 43,0% i gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib.

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

Effektresultaten summeras i tabell 5.

**Tabell 5: Effektresultaten från studie GO28141 (coBRIM)**

	<b>Cotellic + vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo + vemurafenib N=248</b>
<b>Primärt effektmått<sup>a, f</sup></b>		
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>		
Median (månader) (95 % KI)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% KI) <sup>b</sup>	0,58 (0,46; 0,72)	
<b>Utvalda sekundära effektmått<sup>a, f</sup></b>		
<b>Överlevnad (OS)<sup>g</sup></b>		
Median (månader) (95% KI)	22,3 (20,3, NE)	17,4 (15,0, 19,8)
Hazard ratio (95% KI) <sup>b</sup>	0,70 (95% KI: 0,55, 0,90) (p-värde = 0,0050 <sup>e</sup> )	
<b>Objektiv responsfrekvens (ORR)<sup>a</sup></b>		
(95% KI) för ORR <sup>c</sup>	172 (69,6%) (63,5%; 75,3%)	124 (50,0%) (43,6%; 56,4%)
Skillnad i ORR % (95% KI) <sup>d</sup>	19.6 (11.0, 28.3)	
<b>Bäst totala respons</b>		
Komplett respons	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Partiell respons	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabil sjukdom	44 (17,8%)	92 (37,1%)
<b>Responsduration</b>		
Medianduration för respons (månader) (95% KI) for median	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = kan inte utvärderas (=not evaluable)

<sup>a</sup> Bedömt och bekräftat av prövaren med hjälp av RECIST v1.1

<sup>b</sup> Stratifierad analys av geografiskt område och metastasklassificering (sjukdomsstadium)

<sup>c</sup> Med Clopper-Pearson-metoden

<sup>d</sup> Med Hauck-Anderson-metoden

<sup>e</sup> p-värdet för överlevnad (0,0050) passerade den fördefinierade gränsen (p-värde <0,0499)

<sup>f</sup> Sista datumet för datainsamling för denna uppdaterade PFS-analys och de sekundära effektmåtten ORR, bästa totala respons och responsduration är 16 januari 2015. Medianuppföljningstiden var 14,2 månader.

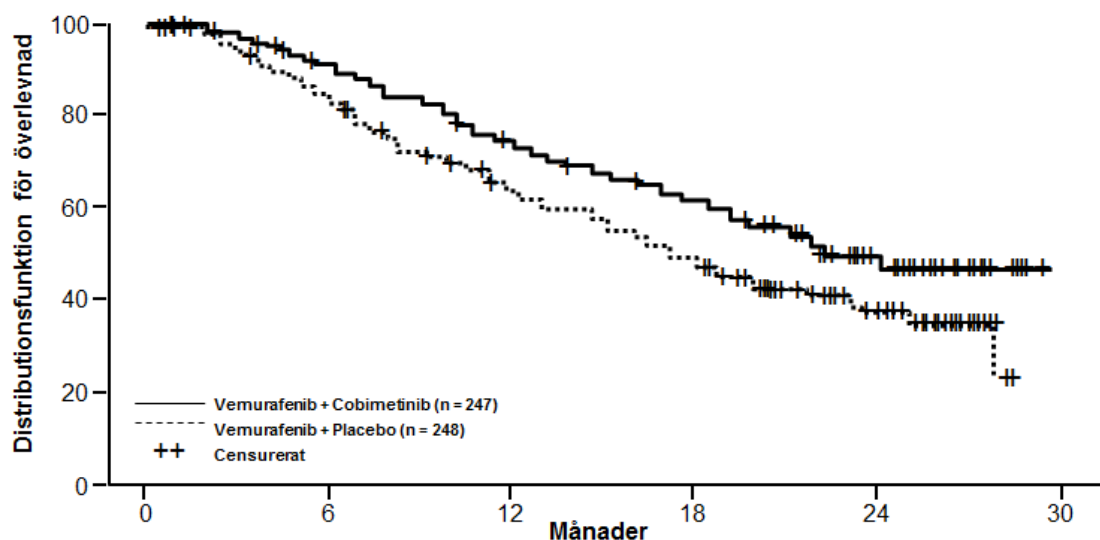
<sup>g</sup> Sista datumet för datainsamling för den finala överlevnadsanalysen var 28 augusti 2015 och medianuppföljningstiden var 18,5 månader.

Den primära analysen för studien GO28141 genomfördes med 9 maj 2014 som sista datum för datainsamling. Betydande förbättringar för det primära effektmåttet, prövarbedömd progressionsfri överlevnad observerades i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (HR 0,51 (0,39; 0,68), p-värde <0,0001). Medianprognosen för prövarbedömd progressionsfri överlevnad var 9,9 månader för gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med 6,2 månader för gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib. Medianprognosen för oberoende granskning av PFS var 11,3 månader för gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib jämfört med 6,0 månader för gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib (HR 0,60 (0,45, 0,79), p-värde = 0,0003). Den objektiva responsfrekvensen (ORR) i gruppen som behandlades med Cotellic plus vemurafenib var 67,6% jämfört med 44,8% i gruppen som behandlades med placebo plus vemurafenib. Skillnaden i ORR var 22,9% (p-värde <0,0001).

Den finala analysen av överlevnad för studie GO28141 genomfördes med 28 augusti 2015 som sista datum för datainsamling. Signifikant förbättring i överlevnad observerades hos patienter i

behandlingsgruppen som fick Cotellic plus vemurafenib jämfört med gruppen som fick placebo plus vemurafenib (Figur 1). Estimaterna för 1- (75%) och 2 årsöverlevnaden (48%) för gruppen som fick Cotellic plus vemurafenib var större än för gruppen som fick placebo plus vemurafenib (64% respektive 38%).

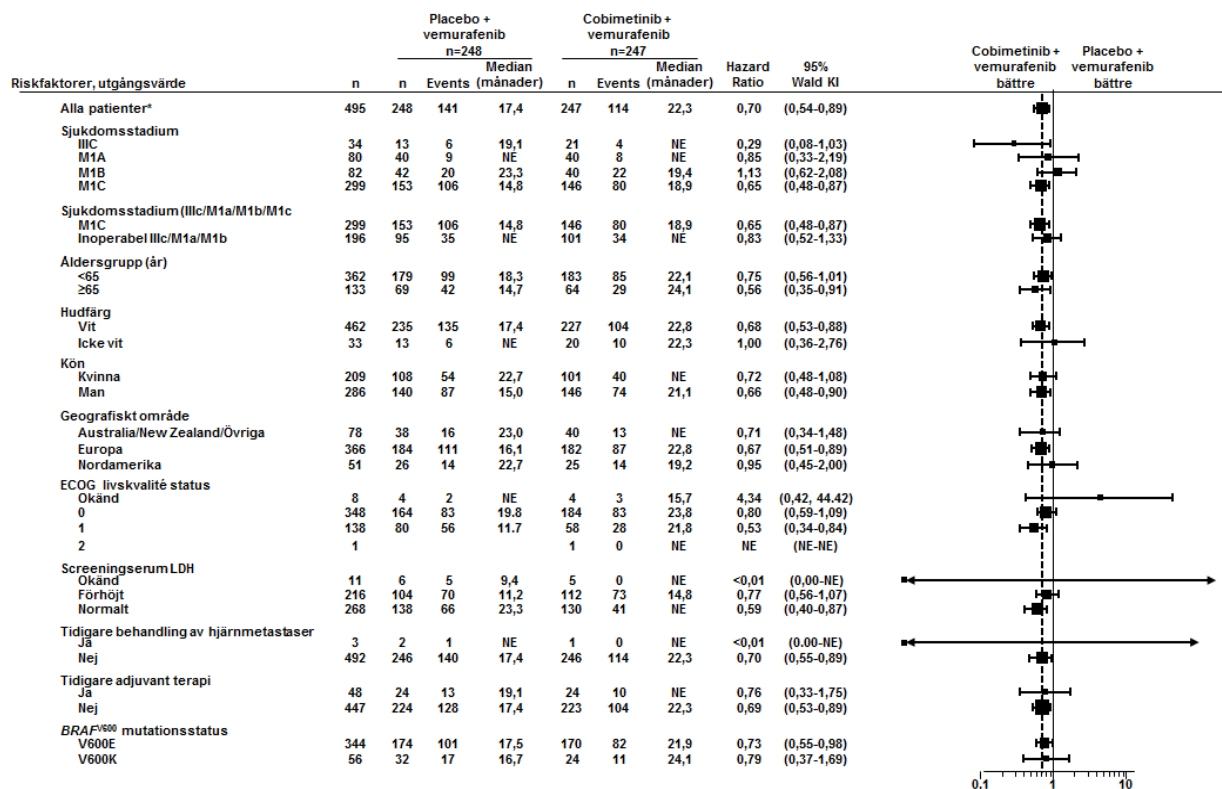
**Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor över final överlevnad - intent to-treat-population (28 augusti 2015 som sista datum för datainsamling)**



**Antal patienter med risk**

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

**Figur 2: Forest plot med finala subgruppsanalyser av hazard ratio för överlevnad - intent to-treat-population (28 augusti 2015 som sista datum för datainsamling)**



Global hälsostatus/hälsorelaterad livskvalitet genom patientrapporter, mättes med hjälp av EORTC – ett frågeformulär för livskvalitet - Core 30 (QLQ-C30). Resultat för alla funktionella områden samt de flesta symtom (aptitlöshet, förstoppning, illamående och kräkningar, dyspné, smärta, trötthet) visade att den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet var jämförbara mellan de två behandlingsgrupperna och visade inte någon kliniskt betydelsefull förändring (alla resultat var  $\leq 10$  poängs förändring från utgångsvärdet).

### *Studie NO25395 (BRIM7)*

Effekten av Cotellic utvärderades i fas Ib-studien NO25395, som var utformad för att utvärdera säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och effekt av Cotellic i kombination med vemurafenib för behandling av patienter med BRAFV600 mutationspositivt (bekräftat av cobas 4800 BRAF V600 mutationstest) inoperabelt eller metastaserat melanom.

I studien behandlades 129 patienter med Cotellic och vemurafenib: 63 var terapinaiva avseende BRAF-hämmare och 66 patienter hade sjukdomsprogress vid tidigare vemurafenib-behandling. Av de 63 patienter som inte tidigare fått BRAF-hämmare, hade 20 patienter tidigare fått systemisk terapi för avancerat melanom, där majoriteten (80%) fått immunterapi.

Resultaten från populationen som inte tidigare fått BRAF-hämmare från studie NO25395 var generellt överensstämmande med de från studie GO28141. Patienter som inte tidigare fått BRAF-hämmare (n=63) uppnådde en 87% objektiv responsfrekvens, varav 16% var kompletta responser. Mediandurationen för respons var 14,3 månader. Medianvärdet för PFS för patienter som inte tidigare fått BRAF-hämmare var 13,8 månader, med en median-uppföljningstid på 20,6 månader.

Bland de patienter som hade sjukdomsprogress under behandling med vemurafenib (n = 66), var objektiv responsfrekvens 15%. Mediandurationen för respons var 6,8 månader. Median-PFS för patienter som hade sjukdomsprogress på vemurafenib var 2,8 månader, med en medianuppföljningstid på 8,1 månader.

Hos patienter utan tidigare behandling med BRAF-hämmare var medianen för överlevnad 28,5 månader (95% KI 23,3-34,6). Hos patienter som hade sjukdomsprogress under behandling med BRAF-hämmare var medianen för överlevnad 8,4 månader (95% KI 6,7-11,1).

### Pediatrik population

En fas I/II, multicenter, öppen, doseskaleringsstudie genomfördes med pediatrika patienter (<18 år, n=55) för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av Cotellic. Studien inkluderade pediatrika patienter med solida tumörer med känd eller möjlig aktivering av signalvägarna RAS/RAF/MEK/ERK, för vilka standardbehandling har visat sig vara ineffektiv eller intolerabel eller för vilka inget botande behandlingsalternativ finns som standardbehandling. Patienterna behandlades med upp till 60 mg Cotellic oralt en gång dagligen, på dag 1-21, i varje 28-dagars cykel. Total svarsfrekvens var låg med endast 2 patienter som fick partiell respons (3,6%).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oral dosering med 60 mg hos cancerpatienter uppvisade cobimetinib en måttlig absorption med en median  $T_{max}$  på 2,4 timmar. Genomsnittet för steady-state  $C_{max}$  var 273 ng/ml och  $AUC_{0-24}$  var 4340 ng.h/ml. Den genomsnittliga ackumuleringen vid steady-state var ungefär 2,4-faldig. Cobimetinib har linjär farmakokinetik i dosintervallet ~ 3,5 mg till 100 mg.

Den absoluta biotillgängligheten av cobimetinib var 45,9% (90% KI: 39,7%, 53,1%) hos friska försökspersoner. En massbalansstudie på människa genomförd med friska försökspersoner visade att cobimetinib i stor omfattning metaboliseras och elimineras i faeces. Absorberad fraktion var ~ 88% vilket anger hög absorption och förstapassagemetabolism.

Farmakokinetiken hos cobimetinib ändras inte vid samtidig administration med föda (fettrik måltid) jämfört med fastande tillstånd hos friska försökspersoner. Eftersom maten inte ändrar farmakokinetiken för cobimetinib, kan det administreras med eller utan mat.

### Distribution

Cobimetinib är till 94,8% bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Ingen särskild bindning till humana röda blodkroppar observerades (kvoten blod:plasma 0,93).

Distributionsvolymen var 1050 liter hos friska försökspersoner som fått en intravenös dos på 2 mg. Den skenbara distributionsvolymen var 806 liter hos cancerpatienter baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Cobimetinib är ett substrat för P-gp *in vitro*. Transporten över blod-hjärnbarriären är okänd.

### Metabolism

Oxidation via CYP3A och glukuronidering via UGT2B7 verkar vara de viktigaste vägarna för cobimetinibs metabolism. Cobimetinib är den dominerande molekyldelen i plasma. Inga oxidativa metaboliter med mer än 10% av den totala cirkulerande radioaktiviteten eller de humana specifika metaboliterna observerades i plasma. Av den administrerade dosen uppgick oförändrat läkemedel till 6,6% i avföring och 1,6% i urin, vilket tyder på att cobimetinib främst metaboliseras med minimal hepatisk eliminering. *In vitro* data visar att cobimetinib inte är en hämmare av OAT1, OAT3 eller OCT2.

### Eliminering

Cobimetinib och dess metaboliter utvärderades i en massbalansstudie med friska försökspersoner. I genomsnitt eliminerades 94% av dosen inom 17 dagar. Cobimetinib metaboliseras och elimineras i stor omfattning i faeces.

Efter intravenös administrering av en 2 mg dos cobimetinib, var medelvärdet för plasmaclearance (CL) 10,7 l/tim. Medelvärdet för skenbart CL efter oral administration av 60 mg hos cancerpatienter var 13,8 l/tim.

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden efter oral administration av cobimetinib var 43,6 timmar (intervall: 23,1 till 69,6 timmar). Således kan det ta upp till 2 veckor efter avslutad behandling innan cobimetinib helt avlägsnats från den systemiska cirkulationen.

### Särskilda populationer

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys påverkade inte kön, ras, etnicitet, utgångsvärde för ECOG eller mild till måttligt nedsatt njurfunktion farmakokinetiken hos cobimetinib. Utgångsvärde för ålder och utgångsvärde för kroppsvikt identifierades som statistiskt signifikanta kovariater för cobimetinibs clearance respektive distributionsvolym. Dock tyder en känslighetsanalys på att ingen av dessa variabler hade kliniskt signifikant effekt på steady-state-exponering.

#### *Kön*

Kön har ingen effekt på exponeringen av cobimetinib enligt en populationsfarmakokinetisk analys med 210 kvinnor och 277 män.

#### *Äldre*

Ålder har ingen effekt på exponeringen av cobimetinib enligt en populationsfarmakokinetisk analys med 133 patienter  $\geq 65$  år.

### *Nedsatt njurfunktion*

Baserat på prekliniska data och den humana massbalansstudien så metaboliseras cobimetinib huvudsakligen med minimal eliminering i njuren. Ingen formell farmakokinetisk studie på patienter med nedsatt njurfunktion har genomförts.

En populationsfarmakokinetisk analys med data från 151 patienter med mild nedsatt njurfunktion (kreatininclearance från 60 till mindre än 90 ml/min), 48 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance från 30 till mindre än 60 ml/min), och 286 patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance större än eller lika med 90 ml/min), visade att kreatininclearance inte hade någon betydelsefull inverkan på exponeringen av cobimetinib. Enligt den populationsfarmakokinetiska analysen har mild eller måttligt nedsatt njurfunktion ingen betydelsefull inverkan på exponeringen av cobimetinib. Det finns minimalt med data gällande patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken av cobimetinib utvärderades hos 6 försökspersoner med mild nedsatt leverfunktion (Child Pugh A), 6 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B), 6 försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) och 10 friska försökspersoner. Total systemisk exponering av cobimetinib efter en enstaka dos var hos försökspersoner med mild till måttligt nedsatt leverfunktion liknande den hos friska försökspersoner medan försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion hade lägre totalexponering av cobimetinib ( $AUC_{0-\infty}$  geometriskt medelvärde förhållande 0,69 jämfört med friska försökspersoner) vilket inte anses vara kliniskt signifikant. Exponering av obundet cobimetinib var liknande mellan försökspersoner med mild och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion medan försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion hade ungefär 2 gånger högre exponering (se avsnitt 4.2).

### *Pediatrik population*

Den maximalt tolererade dosen (MTD) hos pediatrika patienter med cancer var för tablett 0,8 mg/kg/dag och för suspensionen 1,0 mg/kg/dag. Det geometriska medelvärdet (CV%) för steady state exponeringen hos pediatrika patienter vid MTD på 1,0 mg/kg/dag (suspensionen) var  $C_{max,ss}$  142 ng/ml (79,5%) och  $AUC_{0-24,ss}$  1862 ng.h/ml (87,0%), vilket är ungefär 50% lägre än hos vuxna vid en dos på 60 mg en gång dagligen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Karcinogenicitetsstudier med cobimetinib har inte utförts. Genotoxicitetsstudier enligt standard var negativa för cobimetinib.

Inga särskilda fertilitetsstudier med cobimetinib har utförts på djur. I de toxikologiska studierna observerades degenerativa förändringar i reproduktionsvävnader, inklusive ökad apoptos/nekros i gulkroppar och sädesblåsa, epididymala och vaginala epitelceller hos råttor och epididymala epitelceller hos hundar. Den kliniska relevansen av detta är okänd.

Vid administrering till dräktiga råttor orsakade cobimetinib fosterdöd och fostermissbildningar i de stora kärlen och kraniet vid systemisk exponering liknande den mänskliga exponeringen vid rekommenderad dos.

Den kardiovaskulära säkerheten för cobimetinib i kombination med vemurafenib har inte utvärderats *in vivo*. *In vitro* gav cobimetinib måttlig inhibition av hERG-jonkanalen ( $IC_{50}$  = 0.5  $\mu$ M [266 ng/ml]), vilket är cirka 18 gånger högre än maximala plasmakoncentrationerna ( $C_{max}$ ) vid den planerade marknadsförda dosen 60 mg (obunden  $C_{max}$  = 14 ng/ml [0.03  $\mu$ M]).

I toxicitetsstudier på råttor och hundar observerades generellt reversibla degenerativa förändringar i benmärgen, mag-tarmkanalen, huden, tymus, binjure, lever, mjälte, lymfkörtel, njure, hjärta, äggstock och vagina vid plasmaexponeringar under kliniskt effektiva nivåer. Dosbegränsande toxicitet

inkluderade hudsår, ytutsöndringar och akantos i rätta och kroniskt aktiv inflammation och nedbrytning av matstrupen som samrör med olika grader av gastroenteropati hos hundar.

I en toxicitetsstudie med upprepad dosering på unga råttor så var den systemiska exponeringen av cobimetinib 2 till 11 gånger högre på postnatal dag 10 än på postnatal dag 38 , när exponeringen efterliknade den hos vuxna råttor. Hos unga råttor så gav administrationen av cobimetinib liknande förändringar som kan ses i de centrala toxicitetsstudierna hos vuxna, inklusive reversibla degenerativa förändringar i tymus och levern, minskad vikt av mjälte och sköldkörtel/bisköldkörtel, ökning av fosfor, bilirubin och röd blodkroppsmassa och minskning av triglycerider. Den dödliga dosen för unga djur (3 mg/kg) var inte dödlig för vuxna djur.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol

Titaniumdioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E 553b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparenta PVC/PVDC-blistor innehållande 21 tabletter. Varje förpackning innehåller 63 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1048/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 20 november 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cotellic 20 mg filmdragerade tabletter  
cobimetinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller cobimetinibhemifumarat motsvarande 20 mg cobimetinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Tabletterna innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

63 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1048/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

cotellic

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cotellic 20 mg filmdragerade tabletter  
cobimetinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Cotellic 20 mg filmdragerade tabletter** cobimetinib

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cotellic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cotellic
3. Hur du tar Cotellic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cotellic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Cotellic är och vad det används för**

##### **Vad Cotellic är**

Cotellic är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen cobimetinib.

##### **Vad Cotellic används för**

Cotellic används för att behandla vuxna patienter med en typ av hudcancer som kallas melanom och som har

spridit sig till andra delar av kroppen, eller som inte kan avlägsnas genom operation.

- Det används i kombination med ett annat läkemedel mot cancer som kallas vemurafenib.
- Det kan endast ges till patienter vars cancer har en förändring (mutation) i ett protein som kallas "BRAF". Innan behandlingen påbörjas, kommer din läkare att testa om ditt melanom har denna mutation. Denna förändring kan ha lett till utvecklingen av melanom.

##### **Hur Cotellic fungerar**

Cotellic påverkar ett protein som kallas "MEK", som är av betydelse för cancercellernas tillväxt. När Cotellic används i kombination med vemurafenib (som påverkar det förändrade "BRAF"-proteinet), så saktar det ytterligare ner, eller stoppar, tillväxten av din cancer.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Cotellic**

##### **Ta inte Cotellic:**

- om du är allergisk mot cobimetinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Cotellic.

## Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Cotellic om du har:

- Blödning

Cotellic kan orsaka allvarlig blödning, särskilt i hjärnan eller magen (*se också Allvarlig blödning i avsnitt 4*). Kontakta omedelbart din läkare om du har en ovanlig blödning eller något av dessa symtom; huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla, blod i avföringen eller svart avföring och blodiga kräkningar.

- Ögonproblem

Cotellic kan orsaka ögonproblem (*se också "Ögonproblem" i avsnitt 4*). Kontakta omedelbart din läkare om du får följande symtom: dimsyn, förvrängd syn, synbortfall eller andra synförändringar under behandlingen. Din läkare bör undersöka dina ögon om du får några nya eller förvärrade problem med din syn medan du tar Cotellic.

- Hjärtproblem

Cotellic kan minska den mängd blod som pumpas av ditt hjärta (*se också "Hjärtproblem" i avsnitt 4*). Din läkare bör göra tester före och under behandlingen med Cotellic för att kontrollera hur väl ditt hjärta kan pumpa blod. Kontakta omedelbart din läkare om du får en känsla av att ditt hjärta bankar, rusar eller slår oregelbundet, eller om du upplever yrsel, andfåddhet, trötthet eller svullnad i benen.

- Leverproblem

Cotellic kan öka nivån av vissa leverenzymmer i ditt blod under behandlingen. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera dessa nivåer och hur bra din lever fungerar.

- Muskelproblem

Cotellic kan orsaka förhöjda nivåer av kreatinfosfokinas, vilket är ett enzym som främst finns i muskler, hjärta och hjärna. Detta kan vara ett tecken på muskelskada (rbdomyolys) (*se också Muskelproblem i avsnitt 4*). Din läkare kommer att ta blodprover för att undersöka detta. Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom; muskelsmärta, muskelspasm, svaghet eller mörk eller rödfärgad urin.

- Diarré

Kontakta omedelbart din läkare om du får diarré. Svår diarré kan orsaka förlust av kroppsvätska (dehydrering). Följ din läkares anvisningar för vad man ska göra för att förebygga eller behandla diarré.

## Barn och ungdomar

Cotellic rekommenderas inte för barn och ungdomar. Säkerhet och effekt av Cotellic hos personer yngre än 18 år har inte fastställts.

## Andra läkemedel och Cotellic

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom Cotellic kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Även andra läkemedel kan påverka hur Cotellic fungerar.

Innan du tar Cotellic, tala med din läkare om du tar:

Läkemedel	Syfte med läkemedlet
itrakonazol, klaritromycin, erytromycin, telitromycin, vorikonazol, rifampicin, posakonazol, flukonazol, mikonazol	mot vissa svamp- och bakterieinfektioner
ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir	mot HIV-infektion
telaprevir	mot hepatit C
nefadozon	mot depression
amiaridon	mot oregelbundna hjärtslag
diltiazem, verapamil	mot högt blodtryck
imatinib	mot cancer
karbamazepin, fenytoin	mot kramper
Johannesört	ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet

### Cotellic med mat och dryck

Undvik att ta Cotellic tillsammans med grapefruktjuice. Anledningen är att det skulle kunna öka mängden Cotellic i blodet.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Cotellic rekommenderas inte under graviditet. Även om effekterna av Cotellic inte har studerats hos gravida kvinnor, så kan det leda till bestående men eller missbildningar hos fostret.
- Om du blir gravid under behandlingen med Cotellic eller inom 3 månader efter din sista dos, kontakta omedelbart din läkare.
- Det är inte känt om Cotellic passerar över i bröstmjolk. Om du ammar kommer din läkare att diskutera fördelarna och riskerna med att ta Cotellic med dig.

### Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder bör använda två effektiva preventivmetoder, t.ex. kondom eller annan barriärmetod (med spermiedödande medel, om det finns tillgängligt) under behandlingen och i minst 3 månader efter att behandlingen har avslutats. Fråga din läkare om de bästa preventivmetoderna för dig.

### Körförmåga och användning av maskiner

Cotellic kan påverka din förmåga att köra och använda maskiner. Undvik att köra och använda maskiner om du upplever att din syn påverkas eller andra problem som kan påverka din förmåga t.ex. om du känner dig yr eller trött. Kontakta din läkare om du är osäker.

### Cotellic innehåller laktos och natrium

Tabletterna innehåller laktos (en typ av socker). Om du vet om att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d v s är näst intill ”natriumfritt”.

## 3. Hur du tar Cotellic

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur många tabletter du ska ta**

Den rekommenderade dosen är 3 tabletter en gång dagligen (totalt 60 mg)

- Ta tabletterna varje dag under 21 dagar (kallas en "behandlingsperiod").
- Efter de 21 dagarna, ta inte några Cotellic-tabletter under 7 dagar. Under detta 7-dagars uppehåll i Cotellic-behandlingen bör du fortsätta att ta vemurafenib enligt din läkares anvisningar.
- Starta din nästa 21 dagars behandlingsperiod efter 7 dagars uppehåll.
- Om du får biverkningar kan din läkare besluta om att sänka din dos, avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent. Ta alltid Cotellic exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

### **Hur du tar dina tabletter**

- Svälj tabletterna hela med ett glas vatten
- Cotellic kan tas med eller utan mat

### **Om du kräks**

Om du kräks efter att ha tagit Cotellic, ta inte en extra dos av Cotellic den dagen. Fortsätt att ta Cotellic som vanligt nästa dag.

### **Om du har tagit för stor mängd av Cotellic**

Om du tar mer Cotellic än du borde, kontakta omedelbart läkare. Ta med läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

### **Om du har glömt att ta Cotellic**

- Om det är mer än 12 timmar kvar till din nästa dos, ta din dos så snart du kommer ihåg det.
- Om det är mindre än 12 timmar kvar till din nästa dos, så ska du hoppa över den missade dosen. Ta nästa dos vid vanlig tid.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

### **Om du slutar att ta Cotellic**

Det är viktigt att du fortsätter att ta Cotellic så länge som din läkare ordinerat det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Precis som alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får biverkningar kan din läkare besluta om att sänka din dos, avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Läs också bipacksedeln för vemurafenib, som används i kombination med Cotellic.

### **Allvarliga biverkningar**

Kontakta omedelbart din läkare om du upplever någon av biverkningarna som anges nedan eller om dessa förvärras under behandlingen.

**Allvarlig blödning** (vanlig: kan påverka upp till 1 av 10 användare)

Cotellic kan orsaka allvarlig blödning, särskilt i hjärnan eller magen. Beroende på blödningsstället kan symtomen innefatta:

- huvudvärk, yrsel eller svaghet
- blodiga kräkningar
- buksmärta
- röd- eller svartfärgad avföring

**Ögon (syn) problem** (mycket vanligt: kan påverka fler än 1 av 10 användare)

Cotellic kan orsaka ögonproblem. Vissa av dessa ögonproblem kan uppstå på grund av något som kallas "serös retinopati" (en ansamling av vätska under näthinnan i ögat). Symtom på serös retinopati inkluderar:

- dimsyn
- förvrängd syn
- synbortfall
- alla övriga förändringar i din syn

**Hjärtproblem** (vanligt: kan påverka upp till 1 av 10 användare)

Cotellic kan minska den mängd blod som pumpas av ditt hjärta. Symtom på detta kan inkludera:

- känsla av yrsel
- känsla av andfåddhet
- känsla av trötthet
- känsla av att ditt hjärta bankar, rusar eller slår oregelbundet
- svullnad i benen

**Muskelproblem** (mindre vanlig: kan påverka upp till 1 av 100 användare)

Cotellic kan resultera i nedbrytning av muskelvävnad (rabdomyolys). Symtom på detta kan innefatta:

- muskelsmärta
- muskelspasm eller svaghet
- mörk eller rödfärgad urin.

**Diarré** (mycket vanligt: kan påverka fler än 1 av 10 användare)

Kontakta omedelbart din läkare om du får diarré. Följ din läkares anvisningar för vad man ska göra för att förebygga eller behandla diarré.

**Andra biverkningar**

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

**Mycket vanliga:** (kan påverka fler än 1 av 10 användare)

- ökad känslighet mot solljus
- hudutslag
- illamående
- feber
- frossa
- ökning av leverenzymmer (visat i blodprov)
- onormala resultat av blodprov relaterat till kreatinfosfokinas, ett enzym som finns huvudsakligen i hjärta, hjärna och skelettmuskel
- kräkningar
- hudutslag med ett platt, missfärgat eller upphöjt områdeliknande akne.
- högt blodtryck
- anemi (en låg mängd röda blodkroppar)
- blödning
- onormal förtjockning av huden
- svullnad vanligen i benen (perifera ödem)
- kliande eller torr hud
- ömhet eller sår i munnen, inflammation i munslemhinnan (stomatit)

**Vanliga:** (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- olika typer av hudcancer så som basalcellscancer, skivepitelcancer i huden och keratoakantom
- uttorkning, då kroppen inte har tillräckligt med vätska
- minskad mängd fosfat eller natrium (visat i blodprov)

- ökad mängd socker (visat i blodprov)
- ökad mängd av ett leverpigment (som kallas ”bilirubin”) i blodet. Tecken inkluderar gulfärgning av hud eller ögon
- inflammation i lungorna som kan orsaka andningssvårigheter och kan vara livshotande (som kallas ”pneumonit”)

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **5. Hur Cotellic ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är cobimetinib. Varje filmdragerad tablett innehåller cobimetinibhemifumarat motsvarande 20 mg cobimetinib.
- Övriga innehållsämnen (se avsnitt 2 ”Cotellic innehåller laktos och natrium”):
  - laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat i tabletkärnan; och
  - polyvinylalkohol, titaniumdioxid, makrogol och talk i filmdrageringen

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Cotellic filmdragerade tabletter är vita och runda med ”COB” ingraverat på ena sidan. Det finns en tillgänglig förpackningsstorlek: 63 tabletter (3 blister med 21 tabletter vardera).

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 Pharmaceutical 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 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceutical 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.