

Cotellic

MR EF

Roche

Filmdragerad tablett 20 mg

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

L01XE38

Aktiv substans:

Kobimetinib

ATC-kod:

L01EE02

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé:

18 mars 2024

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 Varningar och försiktighet och Farmadynamiska egenskaper).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnena.

Dosering

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamiska egenskaper).

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 – behandlingsuppehåll). Varje efterföljande behandlingscykel med Cotellic ska starta efter att behandlingsuppehållet 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

Grad (CTC-AE)*	Rekommenderad Cotellic-dos
Grad 1 eller Grad 2 (tolerabla)	Ingen dosreduktion. Behåll Cotellic med en dos av 60 mg en gång dagligen (3 tabletter).
Grad 2 (intolerabla) eller Grad 3/4	
Första händelsen	Avbryt behandling tills grad ≤ 1 . Återuppta dosering med 40 mg en gång dagligen (2 tabletter).
Andra händelsen	Avbryt behandling tills grad ≤ 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. dosjusterin g Cotellic	LVEF-värde efter behandlings-uppehå l	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 utsättnin g
			< 40% (eller ≥ 10% absolut minskning från utgångsvärdet)	Permanent utsättnin g
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 utsättnin g

			(eller $\geq 10\%$ absolut minskning från utgångsvärdet)	
			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 ≤ 3 : Efter att rabdomyolys utesluts 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 ≤ 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 ≤ 1 inom 4 veckor eller om onormala levervärden av grad 4 återkommer efter initial förbättring.

Ljuskänslighet

Grad ≤ 2 (tolerabel) ljuskänslighet bör behandlas med understödjande behandling.

Grad 2 (intolerabel) eller grad ≥ 3 ljuskänslighet: Avbryt behandlingen med Cotellic och vemurafenib tills förbättring till grad ≤ 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 ≤ 2 (tolerabla) hudutslag bör behandlas med understödjande behandling. Behandling med Cotellic kan fortsätta med oförändrad dosering.

Grad 2 (intolerabla) eller grad ≥ 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 ≥ 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 msek under behandlingen, se vemurafenibs produktresumé (avsnitt Dosering och administreringssätt) 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 ≥ 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas inte för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (se avsnitt Farmakokinetiska egenskaper). 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 Farmakokinetiska egenskaper). Onormala leverfunktionsvärden kan förekomma med Cotellic och försiktighet ska iakttas hos patienter med någon grad av nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Biverkningar, Farmakodynamiska egenskaper och Farmakokinetiska egenskaper, 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.

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 Farmakodynamiska egenskaper). 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 Farmakodynamiska egenskaper och Farmakokinetiska egenskaper).

Blödning

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

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

Serös retinopati

Serös retinopati (vätskeansamling i näthinns skikt) har observerats hos patienter som behandlats med MEK-hämmare, inklusive Cotellic (se avsnitt Biverkningar). 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 behandlingsuppehåll eller reducerad dos.

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

Vänsterkammardysfunktion

Minskad ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) jämfört med utgångsvärdet har observerats hos patienter som behandlats med Cotellic (se avsnitt Biverkningar). 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 behandlingsuppehåll, dosreduktion eller avslutande av behandling (se avsnitt Dosering och administreringssätt).

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 fosfatas (se avsnitt Biverkningar).

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

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 Dosering och administreringssätt).

Rabdomyolys och förhöjning av kreatinfosfokinas

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

Om rabdomyolys har diagnosticerats 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 Dosering och administreringssätt).

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 Biverkningar). 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 Dosering och administreringssätt).

Diarré

Diarré av grad ≥ 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 ≥ 3 som inträffar trots stödjande vård bör behandlingsuppehåll för Cotellic och vemurafenib göras tills diarrén har förbättrats till grad ≤ 1 . Om diarré av grad ≥ 3 återkommer bör dosen av Cotellic och vemurafenib reduceras (se avsnitt Dosering och administreringssätt).

Läkemedelsinteraktioner: CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare vid behandling med Cotellic bör undvikas. Försiktighet bör iakttas 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 Dosering och administreringssätt).

QT-förlängning

Om QTc överstiger 500 msec under behandlingen, se vemurafenibs produktresumé avsnitt Dosering och administreringssätt och Varningar och försiktighet.

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".

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 Varningar och försiktighet)

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 Varningar och försiktighet.)

lakttag 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.

Graviditet

Fertila kvinnor / preventivmetoder

Kvinnor i fertil ålder bör rådats 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 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Cotellic bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande av moderns behov och risken för fostret.

Fertilitet

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

Amning

Det är inte känt om cobimetinib utsöndras i bröstmjolk. 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 Prekliniska uppgifter). Den kliniska relevansen av detta är okänd.

Trafik

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 Varningar och försiktighet och Biverkningar). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda maskiner om de upplever synrubbingar eller andra biverkningar som kan påverka deras förmåga.

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 ≥ 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[^]

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, hypofosfate mi, hyponatremi, hyperglykemi	
Ögon	Serös retinopati ^a , dimsyn	Synnedstättning	
Blodkärl	Högt blodtryck, blödning*		

Systemorgan	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Pneumonit	
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, kräkning, stomatit		
Hud och subkutan vävnad	Ljuskänslighet ^b , utslag, makulopapulära utslag, acneiform dermatit, hyperkeratos ^{**} , pruritus ^c , torr hud ^c		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Rabdomyolys ^{***}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Feber, frossa, perifera ödem ^c		
Undersökningar	CPK-ökning i blod, ALAT-ökning, ASAT-ökning, gammaglutamyltransferas (GGT)-ökning, ökning av alkaliskt fosfat i blod	Minskning av ejektionsfunktion, bilirubin-ökning i blod	

[^] 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".

^a Inkluderar både korioretinopati och näthinneavlossning som indikerar serös retinopati (se avsnitt Varningar och försiktighet)

^b Kombinerad siffra som inkluderar rapporter om ljuskänslighetsreaktion, solbränna, soldermatit, aktinisk elastos

^c 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 trombocyttaggregationshämmande läkemedel eller antikoagulantia. Om blödning uppstår ska behandling ges enligt klinisk indikation (se avsnitt Dosering och administreringssätt och Varningar och försiktighet).

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 Dosering och administreringssätt och Varningar och försiktighet).

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 ≥ 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 ≥ 3 . Ljuskänslighet av grad ≥ 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 Dosering och administreringssätt).

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 Varningar och försiktighet). 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 Dosering och administreringssätt).

Vänsterkammardysfunktion

Minskning av LVEF från utgångsvärdet har rapporterats hos patienter som fått Cotellic (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Dosering och administreringssätt).

Onormala labvärden

Onormala leverfunktionsvärden

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

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 Dosering och administreringssätt och Varningar och försiktighet). 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 uppmäts 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
Leverfunktionsvärden				
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
Andra laboratorieavvikelser				
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.

Pediatrisk 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 Farmakokinetiska egenskaper).

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 Farmakokinetiska egenskaper).

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 Farmakokinetiska egenskaper).

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

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 celldelningen 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)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Placebo + vemurafenib N=248
Primärt effektmått ^{a, f}		
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Median (månader) (95 % KI)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% KI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Utvalda sekundära effektmått ^{a, f}		
Överlevnad (OS) ^g		
Median (månader) (95% KI)	22,3 (20,3, NE)	17,4 (15,0, 19,8)
Hazard ratio (95% KI) ^b	0,70 (95% KI: 0,55, 0,90) (p-värde = 0,0050 ^e)	
Objektiv responsfrekvens (ORR) ^a	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95% KI) för ORR ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Skillnad i ORR % (95% KI) ^d	19.6 (11.0, 28.3)	
Bäst totala respons		
Komplett respons	39 (15,8%)	26 (10,5%)

Partiell respons	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabil sjukdom	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Responsduration		
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)

^a Bedömt och bekräftat av prövaren med hjälp av RECIST v1.1

^b Stratifierad analys av geografiskt område och metastasklassificering(sjukdomsstadium)

^c Med Clopper-Pearson-metoden

^d Med Hauck-Anderson-metoden

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

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

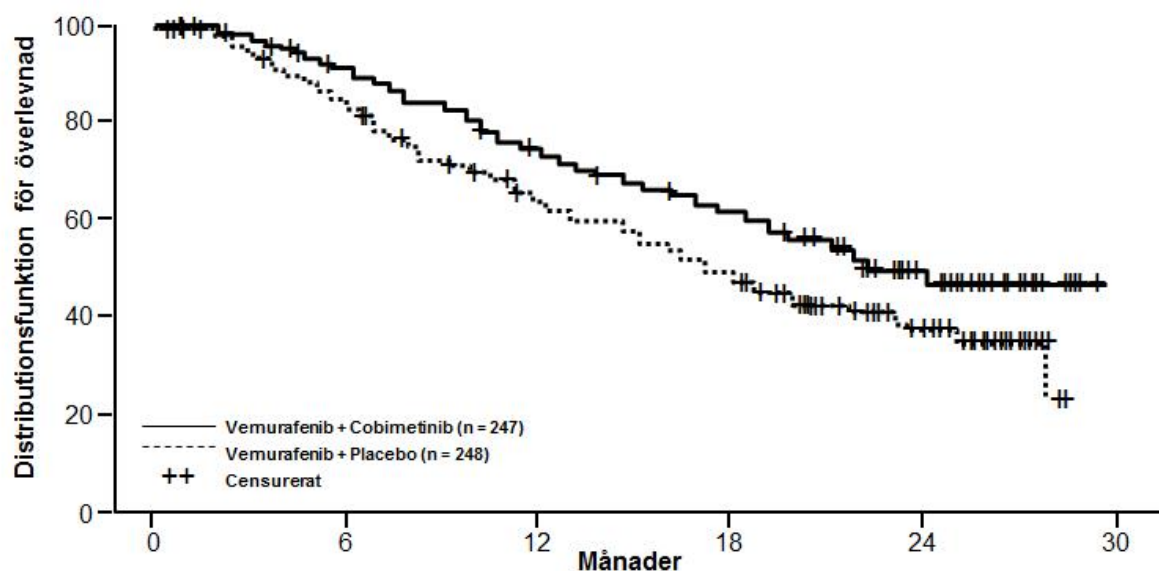
^g Sista datumet för datainsamling för den finala överlevnadsanalysen var 28 augusti 2015 och medianuppföljningstiden var 18,5 månader.

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). Estimatet 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%).

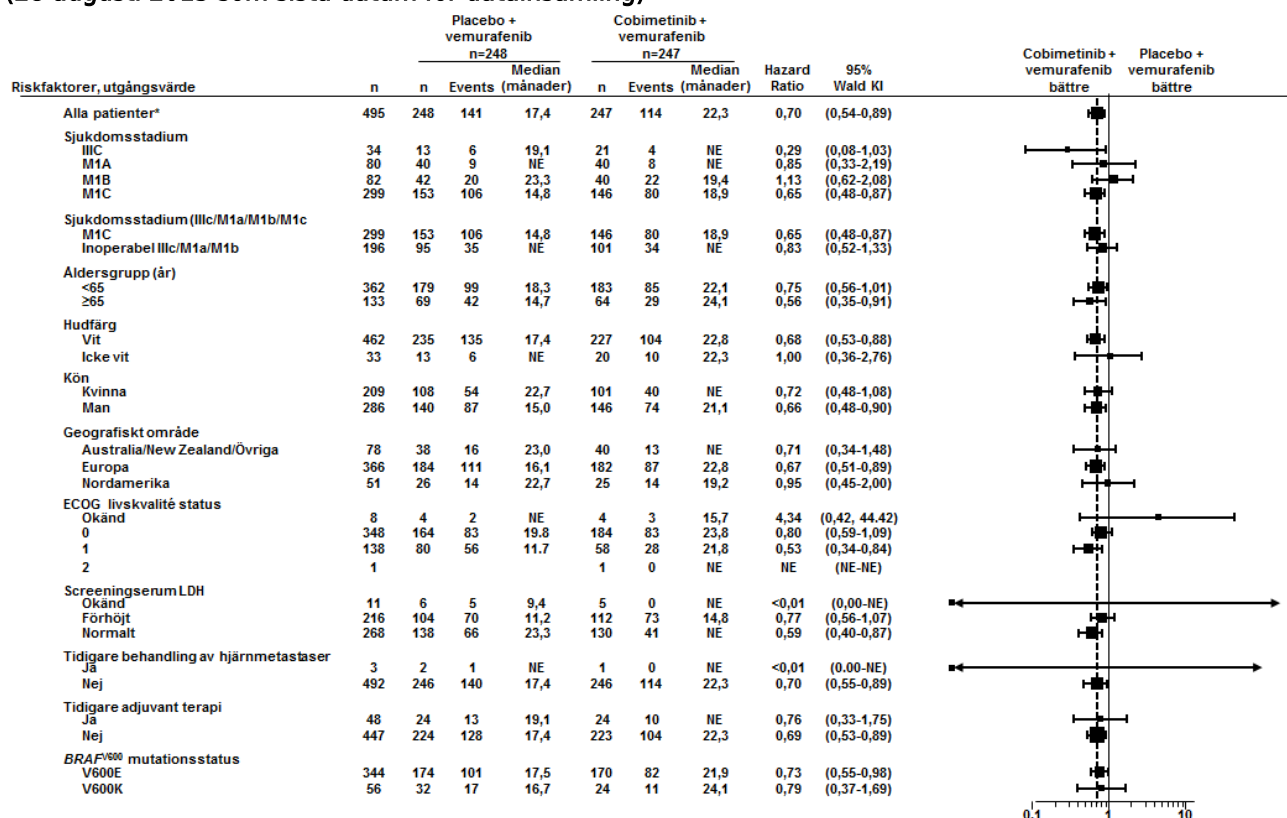
Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor över final överlevnad - intent to-treat-population (28 augusti 2015 som sista datum för datainsamling)



Antal patienter med risk

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 ≤ 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).

Pediatrisk population

En fas I/II, multicenter, öppen, doseskaleringsstudie genomfördes med pediatriska patienter (<18 år, n=55) för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av Cotellic. Studien inkluderade pediatriska 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%).

Farmakokinetik

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 ≥ 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_{0-00} 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 Dosering och administreringssätt).

Pediatrisk population

Den maximalt tolererade dosen (MTD) hos pediatriska patienter med cancer var för tabletten 0,8 mg/kg/dag och för suspensionen 1,0 mg/kg/dag. Det geometriska medelvärdet (CV%) för steady state exponeringen hos pediatriska 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.

Prekliniska uppgifter

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 dos en 60 mg (obunden $C_{max} = 14$ ng/ml [0.03 μM]).

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 upprepade 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.

Innehåll

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 Förteckning över hjälpämnena.

Förteckning över hjälpämnena

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Titaniumdioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E 553b)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Kobimetinib

Miljörisk: Användning av kobimetinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Kobimetinib är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Kobimetinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

Chemical name: Cobimetinib hemifumarate

CAS number: 1369665-02-0 [1]

Molecular weight: 589.36 [1]

Chemical name: Cobimetinib (free base)

CAS number: 934660-93-2 [1]

Molecular weight: 531.32 [1]

Brand name: Cotellic [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility 0.879 mg/l (20 °C) (OECD 105) Cobimetinib hemifumarate [1]

Aqueous solubility 100 mg/l (20 °C, pH 7.4) (OECD 105) Cobimetinib (free base) [1, 12] Dissociation constant, pK_a 1.98 (base) [1]

Melting point 240 °C (OECD 102) [1]

Vapour pressure 1.77×10^{-12} PA QSAR

Boiling point ND

K_H 5.29×10^{-14} atm*m³/mol QSAR

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0,000002 \mu\text{g/l}$$

(PEC is given for the free base)

Where: Cobimetinib hemifumarate 0,01958 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021

A Sold quantity = 0,01765 kg/y as: Cobimetinib (free base)

R Removal rate = 0 % Default [2]

P Population of Sweden = 10 000 000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default [2]

D Factor for Dilution = 10 Default [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [4]

72 h ErC50 (growth rate) = 11.8 mg/l GMC (OECD 201)

72 h EyC50 (yield) = 2.25 mg/l GMC (OECD 201)

72 h ErC10 (growth rate) = 0.989 mg/l GMC (OECD 201)

72 h EyC10 (yield) = 0.265 mg/l GMC (OECD 201)

72 h NOErC (growth rate) < 0.615 mg/l GMC (OECD 201)

72 h NOEyC (yield) < 0.615 mg/l GMC (OECD 201)

Growth rate inhibition at the lowest 2 concentrations tested were 9.6 and 6.7% at 0.615 and 2.29 mg/l geometric mean concentration (GMC), respectively.

Water-flea (*Daphnia magna*): [5]

21 d NOEC (reproduction) = 0.0898 mg/l (OECD 211)

Zebrafish (*Danio rerio*): [6]

35 d NOEC (hatching success) = 0.755 mg/l (OECD 210)

35 d NOEC (post-hatch mortality, numbers of healthy fish, length and dry weight of surviving fish) = 0.109 mg/l (OECD 210)

Micro-organisms (activated sludge): [7]

3 h EC50 >1000 mg/l (OECD 209)

3 h EC20 = 102.7 mg/l (OECD 209)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (mg/l) = lowest chronic NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. A NOEC of 89.8 µg/l for Daphnia has been used for this calculation. For Alga only an ErC10 of 989 µg/l is available. The NOErC is estimated to be 615 µg/l. Alga test data suggest that Daphnia reproduction is the most sensitive endpoint. Moreover, the EC10 is preferred over the NOEC for PNEC derivation. Therefore, an assessment factor of 10 applies. [1]

$PNEC = 89.8 \mu\text{g/l} / 10 = 8.98 \mu\text{g/l}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0,000002 µg/l

PNEC Predicted No Effect Concentration = 8.98 µg/l

Ratio PEC/PNEC = 0,0000027

PEC/PNEC = 0.000002/8.98 = 0.0000027 for Cobimetinib which justifies the phrase 'Use of Cobimetinib has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: [8]

0% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 F)

29% after 28 days of incubation DOC/TOC (OECD 301 F)

Inherent biodegradability: ND

Other degradation information: [9]

DT50 (water) = 3.4–4.8 d (OECD 308)

DT50 (total system) = 211 – >1000 d (OECD 308)

Abiotic Degradation

Photodegradation: ND

Hydrolysis: ND

Cobimetinib is not readily biodegradable; it is also not degradable in water/sediment systems. This justifies the phrase 'Cobimetinib is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

$\log D_{OW} = 1.19$ (pH 5) (OECD 117) [10]
 $\log D_{OW} = 1.19$ (pH 7) (OECD 117) [10]
 $\log D_{OW} = 2.33$ (pH 9) (OECD 117) [10]
 K_{OC} (soils) = 2877–3799 l/kg (OECD 106) [11]
 K_{OC} (sludges) = 2356–5224 l/kg (OECD 106) [11]
BCF = 200 l/kg QSAR

Cobimetinib has low potential for bioaccumulation since the $\log D_{OW}$ (at pH 7) is <4.

Excretion/metabolism

The metabolism of cobimetinib is extensive with less than 10% of the dose excreted as unchanged cobimetinib in urine, feces, or bile. Biliary excretion of cobimetinib-related metabolites into feces was the major pathway for cobimetinib elimination. [3]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Cobimetinib. <https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk-assessment-downloads.htm>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
3. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Cotellic. EMA/685908/2015, 24 September 2015.
4. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2013). PAM-RO5514041 Free Base: Fresh water algal growth inhibition test with *Desmodesmus subspicatus* (OECD 201). BMG study no. A13-00313.
5. ECT Oekotoxikologie GmbH, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2014). RO5514041 Free Base: A study on the chronic toxicity to *Daphnia magna* according to the OECD Guideline 21, "Daphnia magna, Reproduction Test", adopted 2nd October, 2012. ECT study no. 14AZ6DB.
6. ECT Oekotoxikologie GmbH, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2014). RO5514041 Free Base: A Study on the Toxicity to Early-Life Stages of Zebrafish according to OECD Guideline No. 210 "Fish, Early-life Stage Toxicity Test", adopted on July 17, 1992. ECT study no. 13AZ7FV.
7. ECT Oekotoxikologie GmbH, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2014). RO5514041 Free Base: A study on the respiration of activated sludge. ECT study no. 13AZ5XA.
8. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2013). PAM-RO5514041 Free Base: Ready Biodegradability - Evaluation of the Aerobic Biodegradability in an Aqueous Medium, Manometric Respirometry Test, OECD301 F. BMG study no. A13-00316.
9. Battelle UK Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2013). [14C]-RO5514041: Degradation and retention in two water/ sediment systems. Battelle UK study no. JC/13/004.
10. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2013). PAM-RO5514041 Free Base: Determination of the partition coefficient between octanol and water ($\log P_{OW}$) by high performance liquid chromatography (HPLC), OECD 117. BMG study no. A13-00312.
11. Battelle UK Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2013). [14C]-RO5514041: Adsorption to and Desorption from Three Soils and Two Sludges. Battelle UK study no. JC/13/005.
12. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2013). PAM-RO5514041 Free Base: Determination of the water solubility by the flask method, OECD 105. BMG study no. A13-00311.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 20 mg Vita, runda, filmdragerade tabletter, cirka 6,6 mm i diameter med "COB" ingraverat på ena sidan.

63 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), EF