

FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cotellic 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Cobimetinibhemifumarat, entsprechend 20 mg Cobimetinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 36 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, runder Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6,6 mm und der Prägung „COB“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Cotellic in Kombination mit Vemurafenib soll von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen, Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor Behandlungsbeginn muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Cotellic beträgt 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg) einmal täglich.

Cotellic wird in einem Zyklus von 28 Tagen eingenommen. Jede Dosis besteht aus drei Tabletten zu je 20 mg (60 mg) und muss an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich eingenommen werden (Tag 1 bis Tag 21 – Behandlungsphase); gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Tag 22 bis Tag 28 – Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cotellic sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen.

Informationen zur Dosierung von Vemurafenib, siehe die entsprechende Fachinformation.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Cotellic sollte fortgeführt werden, bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Tabelle 1 unten).

Vergessene Dosen

Eine vergessene Dosis kann bis zu 12 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen werden, um das Schema der einmal täglichen Einnahme beizubehalten.

Erbrechen

Bei Erbrechen nach Gabe von Cotellic darf der Patient an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern sollte die Behandlung wie vorgeschrieben am nächsten Tag fortsetzen.

Allgemeine Dosisanpassungen

Die Entscheidung, ob die Dosis einer oder beider Behandlungen reduziert werden soll, sollte anhand der Beurteilung der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten durch den verordnenden Arzt erfolgen. Eine Dosisanpassung von Cotellic ist unabhängig von einer Dosisanpassung von Vemurafenib vorzunehmen.

Wird eine Dosis wegen Toxizität ausgelassen, sollte diese Dosis nicht nachgeholt werden. Ist die Dosis einmal reduziert worden, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 1 gibt allgemeine Hinweise zur Dosisanpassung für Cotellic.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Cotellic

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosis für Cotellic
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Keine Dosisreduktion; Cotellic Dosierung von 60 mg (3 Tabletten) einmal täglich beibehalten.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3/4	
Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad \leq 1 vorliegt; Wiederaufnahme der Dosierung mit 40 mg einmal täglich (2 Tabletten).
Zweites Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad \leq 1 vorliegt; Wiederaufnahme der Dosierung mit 20 mg einmal täglich (1 Tablette).
Drittes Auftreten	Dauerhaften Abbruch der Behandlung in Betracht ziehen.

*Die Intensität klinischer unerwünschter Ereignisse klassifiziert durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Blutungen

Grad 4 Ereignisse oder Hirnblutungen: Die Behandlung mit Cotellic sollte unterbrochen werden. Die Behandlung mit Cotellic ist dauerhaft abzusetzen, wenn Blutungsereignisse auf Cotellic zurückzuführen sind.

Grad 3 Ereignisse: Die Behandlung mit Cotellic sollte während der Beurteilung des Blutungsereignisses unterbrochen werden, um einen möglichen Einfluss von Cotellic auf das Ereignis zu vermeiden. Es liegen keine Daten zur Auswirkung einer Dosisanpassung von Cotellic bei

Blutungsereignissen vor. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Cotellic sollte nach klinischem Ermessen erfolgen. Die Verabreichung von Vemurafenib kann während einer Unterbrechung der Behandlung mit Cotellic fortgeführt werden, sofern klinisch indiziert.

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei linksventrikulärer Dysfunktion

Ein dauerhaftes Absetzen der Therapie mit Cotellic sollte in Betracht gezogen werden, wenn kardiale Symptome auf Cotellic zurückgeführt werden können und sich diese nicht nach einer kurzzeitigen Unterbrechung verbessern.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Cotellic bei Patienten mit einer Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) seit Therapiebeginn

Patient	LVEF-Wert	Empfohlene Dosisanpassung für Cotellic	LVEF-Wert nach Unterbrechung der Therapie	Empfohlene tägliche Dosis Cotellic
Asymptomatisch	≥ 50 % (oder 40 % - 49 % und < 10 % absolute Abnahme seit Therapiebeginn)	Therapie fortsetzen mit aktueller Dosis	N/A	N/A
	< 40 % (oder 40 % - 49 % und ≥ 10 % absolute Abnahme seit Therapiebeginn)	Behandlung für 2 Wochen unterbrechen	< 10 % absolute Abnahme seit Therapiebeginn	1. Auftreten: 40 mg
				2. Auftreten: 20 mg
				3. Auftreten: Behandlung dauerhaft abbrechen
< 40 % (oder ≥ 10 % absolute Abnahme seit Therapiebeginn)	Behandlung dauerhaft abbrechen			
Symptomatisch	N/A	Behandlung für 4 Wochen unterbrechen	Asymptomatisch und < 10 % absolute Abnahme seit Therapiebeginn	1. Auftreten: 40 mg
				2. Auftreten: 20 mg
				3. Auftreten: Behandlung dauerhaft abbrechen
			Asymptomatisch und < 40 % (oder ≥ 10 % absolute Abnahme seit Therapiebeginn)	Behandlung dauerhaft abbrechen
Symptomatisch ungeachtet der LVEF	Behandlung dauerhaft abbrechen			

N/A = nicht zutreffend

Die Behandlung mit Vemurafenib kann fortgeführt werden, während die Behandlung mit Cotellic angepasst wird, sofern klinisch indiziert.

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Rhabdomyolyse und erhöhter Kreatinphosphokinase (CPK)

Rhabdomyolyse oder symptomatische CPK-Erhöhungen:

Die Behandlung mit Cotellic sollte unterbrochen werden. Wenn sich die Rhabdomyolyse oder die symptomatischen CPK-Erhöhungen innerhalb von 4 Wochen nicht verbessern, muss die Behandlung mit Cotellic dauerhaft abgesetzt werden. Wenn sich der Schweregrad innerhalb von 4 Wochen um mindestens einen Grad verbessert hat, kann die Behandlung mit Cotellic, sofern klinisch indiziert, mit einer um 20 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Die Verabreichung von Vemurafenib kann fortgeführt werden, während die Behandlung mit Cotellic angepasst wird.

Asymptomatische CPK-Erhöhungen:

Grad 4:

Die Behandlung mit Cotellic muss unterbrochen werden. Wenn sich die CPK-Erhöhungen innerhalb von 4 Wochen nach der Behandlungsunterbrechung nicht auf Grad ≤ 3 verbessern, muss die Behandlung mit Cotellic dauerhaft abgesetzt werden. Wenn sich die CPK-Erhöhungen innerhalb von 4 Wochen auf Grad ≤ 3 verbessern, sollte die Behandlung mit Cotellic, sofern klinisch indiziert, mit einer um 20 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Die Verabreichung von Vemurafenib kann fortgeführt werden, während die Behandlung mit Cotellic angepasst wird.

Grad ≤ 3 :

Wenn eine Rhabdomyolyse ausgeschlossen wurde, muss die Dosis von Cotellic nicht angepasst werden.

Empfehlung zur Dosisanpassung für Cotellic bei gleichzeitiger Anwendung mit Vemurafenib

Abweichungen der Leberwerte

Bei Grad 1 und 2 Abweichungen der Leberwerte sollten die verschriebenen Dosierungen von Cotellic und Vemurafenib beibehalten werden.

Grad 3:

Die verschriebene Dosierung von Cotellic sollte beibehalten werden. Die Dosierung von Vemurafenib kann, insofern klinisch angemessen, reduziert werden. Die Fachinformation zu Vemurafenib ist zu beachten.

Grad 4:

Die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib sollte unterbrochen werden. Bei Verbesserung der Abweichungen der Leberwerte auf Grad ≤ 1 innerhalb von 4 Wochen sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Cotellic mit einer um 20 mg reduzierten Dosis und Vemurafenib zu einer klinisch angemessenen Dosis, gemäß Fachinformation, erfolgen.

Die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib sollte abgesetzt werden, wenn die Abweichungen der Leberwerte innerhalb von 4 Wochen nicht auf Grad ≤ 1 zurückgehen oder nach anfänglicher Verbesserung erneut Abweichungen der Leberwerte von Grad 4 auftreten.

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit von Grad ≤ 2 (tolerierbar) sollte mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Lichtempfindlichkeit von Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3 : Die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib sollte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Behandlung kann

ohne Änderung der Dosierung von Cotellic wieder aufgenommen werden. Die Dosierung von Vemurafenib sollte entsprechend der klinischen Situation reduziert werden; für weitere Informationen ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

Ausschlag

Hautausschläge können sowohl bei Behandlung mit Cotellic als auch bei Behandlung mit Vemurafenib auftreten. Die Dosierung von Cotellic und/oder Vemurafenib kann entweder zeitweise unterbrochen und/oder wie klinisch angezeigt verringert werden.

Zusätzlich gilt:

Hautausschlag von Grad ≤ 2 (tolerierbar) sollte mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Die Dosierung von Cotellic kann ohne Anpassung fortgesetzt werden.

Akne-ähnlicher Hautausschlag von Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3 : Für Cotellic sollten die allgemeinen Empfehlungen zur Dosisanpassung in Tabelle 1 befolgt werden. Die Dosierung von Vemurafenib kann fortgesetzt werden, wenn die Behandlung mit Cotellic angepasst wird (sofern klinisch indiziert).

Nicht Akne-ähnlicher oder makulopapulöser Ausschlag von Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3 : Die Dosierung von Cotellic kann ohne Änderungen fortgesetzt werden, sofern klinisch indiziert. Die Dosierung von Vemurafenib kann entweder zeitweise unterbrochen und/oder reduziert werden; für weitere Informationen ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

QT-Verlängerung

Falls die QTc-Zeit während der Behandlung 500 ms übersteigt, ist bezüglich Dosisanpassungen von Vemurafenib die Fachinformation von Vemurafenib zu beachten (Abschnitt 4.2). Eine Dosisanpassung von Cotellic ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Vemurafenib nicht erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Daten zu Cotellic bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor, daher kann eine Auswirkung nicht ausgeschlossen werden. Bei der Anwendung von Cotellic bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung können, im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, erhöhte Plasmakonzentrationen von ungebundenem Cobimetinib aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Unter Anwendung von Cotellic können Abweichungen der Leberwerte auftreten und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kaukasische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic bei nicht-kaukasischen Patienten ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Cotellic ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib begonnen wird, muss bei den Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus vorliegen.

Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortgeschritten ist.

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Cotellic und Vemurafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortgeschritten ist. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einer Therapie mit einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Cotellic und Vemurafenib wurden bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom mit Hirnmetastasen bisher nicht untersucht. Die intrakranielle Aktivität von Cobimetinib ist bisher nicht bekannt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Blutungen

Blutungen, einschließlich schwerer Blutungsereignisse, können auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Blutungen, wie Hirnmetastasen, und/oder bei Patienten, bei denen gleichzeitig Arzneimittel angewandt werden, die das Blutungsrisiko erhöhen (einschließlich Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen). Für Dosisanpassung bei Blutungen, siehe Abschnitt 4.2.

Seröse Retinopathie

Bei Patienten, die mit MEK-Inhibitoren, einschließlich Cotellic, behandelt wurden, wurden seröse Retinopathien (Flüssigkeitsansammlung unter den Netzhautschichten) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Ereignisse wurden als Chorioretinopathie oder als Netzhautablösung berichtet.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse mit seröser Retinopathie betrug 1 Monat (Bereich: 0 bis 9 Monate). Die meisten in klinischen Studien beobachteten Ereignisse wurden durch Dosisreduktion oder Unterbrechung behoben oder auf Grad 1 (asymptomatisch) verbessert.

Patienten müssen bei jedem Besuch auf Symptome von neuen oder verschlechterten Sehstörungen untersucht werden. Wenn Symptome einer neuen oder verschlechterten Sehstörung festgestellt werden, wird eine augenärztliche Untersuchung empfohlen. Wenn eine seröse Retinopathie diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit Cotellic ausgesetzt werden, bis sich die visuellen Symptome auf Grad ≤ 1 verbessern. Einer serösen Retinopathie kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Patienten, die Cotellic erhielten, wurde ein Absinken der LVEF ab Therapiebeginn berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von entsprechend unerwünschten Ereignissen betrug 4 Monate (1 bis 13 Monate).

Die LVEF sollte vor Therapiebeginn bestimmt werden, um Ausgangswerte festzulegen; dann nach dem ersten Behandlungsmonat und mindestens alle 3 Monate oder wie klinisch indiziert bis zum Abbruch der Behandlung. Einem Absinken der LVEF-Ausgangswerte kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei allen Patienten, die die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von Cotellic wieder aufnehmen, muss nach ca. 2, 4, 10 und 16 Wochen eine LVEF-Messung durchgeführt werden und danach wie klinisch indiziert.

Patienten mit LVEF-Ausgangswerten, die entweder unter dem unteren Normalwert (LLN = Lower Limit of Normal) oder unter 50 % lagen, wurden nicht untersucht.

Abweichungen der Leberwerte

Abweichungen der Leberwerte können auftreten, wenn Cotellic in Kombination mit Vemurafenib oder Vemurafenib als Monotherapie angewendet wird. (Die entsprechende Fachinformation ist zu beachten.)

Abweichungen der Leberwerte, insbesondere ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der alkalischen Phosphatase (ALP), wurden bei Patienten, die mit Cotellic in Kombination mit Vemurafenib behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Abweichungen der Leberwerte müssen durch Labortests der Leberwerte vor Beginn der Kombinationsbehandlung und während der Behandlung monatlich oder, sofern klinisch indiziert, häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Grad 3 Abweichungen der Leberwerte ist mit einer Unterbrechung der Behandlung oder einer Dosisreduktion von Vemurafenib entgegenzuwirken. Abweichungen der Leberwerte von Grad 4 ist mit einer Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung sowohl von Cotellic als auch von Vemurafenib zu begegnen (siehe Abschnitt 4.2).

Rhabdomyolyse und CPK-Erhöhungen

Bei Patienten, die mit Cotellic behandelt wurden, wurde über Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Diagnose einer Rhabdomyolyse müssen die Behandlung mit Cotellic unterbrochen und die CPK-Spiegel sowie andere Symptome bis zum Abklingen überwacht werden. Je nach Schweregrad der Rhabdomyolyse kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2)

CPK-Erhöhungen von Grad 3 und 4, einschließlich asymptomatisch erhöhter CPK gegenüber Therapiebeginn, traten auch bei Patienten auf, die in klinischen Studien mit Cotellic und Vemurafenib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von CPK-Erhöhungen von Grad 3 oder 4 betrug 16 Tage (Bereich: 11 Tage bis 10 Monate), die mediane Zeit bis zum vollständigen Abklingen betrug 16 Tage (zwischen 2 Tage und 15 Monate).

Vor Beginn der Behandlung sollten die Serum-CPK- und -Kreatinin-Spiegel bestimmt werden, um Ausgangswerte zu erhalten, und danach während der Behandlung monatlich bzw. wie klinisch indiziert kontrolliert werden. Bei erhöhten CPK-Serumspiegeln ist zu prüfen, ob Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse oder andere Ursachen vorliegen. Abhängig vom Schweregrad der Symptome oder der CPK-Erhöhungen kann eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Fälle von Grad ≥ 3 und schwerwiegender Diarrhö wurden bei Patienten, die mit Cotellic behandelt wurden, berichtet. Diarrhö sollte mit Antidiarrhoika und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Bei Diarrhö Grad ≥ 3 , die trotz unterstützenden Maßnahmen auftritt, sollte die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 1 vorliegt. Wenn eine Diarrhö Grad ≥ 3 wieder auftritt, sollte die Dosis von Cotellic und Vemurafenib reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittelwechselwirkungen: CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Cotellic sollte vermieden werden. Vorsicht ist geboten, wenn moderate CYP3A-Inhibitoren zusammen mit Cotellic angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren unvermeidlich ist, sollten die Patienten sorgfältig auf Neben-/Wechselwirkungen hin überwacht werden und, wenn klinisch angezeigt, Dosisanpassungen vorgenommen werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

Falls die QTc-Zeit während der Behandlung 500 ms übersteigt, sind die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation von Vemurafenib zu beachten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Cobimetinib

CYP3A-Inhibitoren

Cobimetinib wird durch CYP3A metabolisiert und die AUC von Cobimetinib erhöhte sich bei gesunden Probanden in der Gegenwart eines starken CYP3A-Inhibitors (Itraconazol) ungefähr um das 7-Fache. Das Ausmaß der Wechselwirkung kann bei Patienten möglicherweise geringer sein.

Starke CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4)

Während der Behandlung mit Cobimetinib sollte die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Starke CYP3A-Inhibitoren umfassen, aber sind nicht auf diese beschränkt: Ritonavir, Cobicistat, Telaprevir, Lopinavir, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol, Nefazodon und Grapefruitsaft. Wenn eine gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren unvermeidlich ist, sollten die Patienten sorgfältig auf Neben-/Wechselwirkungen hin überwacht werden. Bei einer kurzzeitigen Anwendung (7 Tage oder weniger) von starken CYP3A-Inhibitoren sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Cobimetinib während der Behandlung mit dem Inhibitor in Betracht gezogen werden.

Moderate CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4)

Vorsicht ist geboten, wenn Cobimetinib zusammen mit moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Moderate CYP3A-Inhibitoren umfassen, aber sind nicht auf diese beschränkt: Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Miconazol, Diltiazem, Verapamil, Delavirdin, Amprenavir, Fosamprenavir und Imatinib. Wenn Cobimetinib gleichzeitig mit moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird, sollten die Patienten sorgfältig auf Neben-/Wechselwirkungen hin überwacht werden.

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Cobimetinib kann zusammen mit schwachen CYP3A-Inhibitoren ohne Dosisanpassung angewendet werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Cobimetinib und einem starken CYP3A-Induktor wurde in klinischen Studien nicht untersucht, eine Verringerung der Exposition von Cobimetinib ist jedoch wahrscheinlich. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von mäßigen und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut) vermieden werden. Alternative Wirkstoffe mit minimaler oder ohne CYP3A-Induktion sollten in Betracht gezogen werden. Da die Konzentrationen von Cobimetinib bei gleichzeitiger Verabreichung von mäßigen bis starken CYP3A-Induktoren vermutlich signifikant reduziert werden, kann die Wirksamkeit beim Patienten beeinträchtigt werden.

P-Glykoprotein-Inhibitoren

Cobimetinib ist ein Substrat des P Glykoproteins (P-gp). Die gleichzeitige Verabreichung von P-gp-Inhibitoren, wie Cyclosporin und Verapamil, kann die Plasmakonzentration von Cobimetinib potenziell erhöhen.

Wirkungen von Cobimetinib auf andere Arzneimittel

CYP3A- und CYP2D6-Substrate

Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI-Studie) mit Krebspatienten zeigte, dass sich die Plasmakonzentrationen von Midazolam (einem sensiblen CYP3A-Substrat) und Dextromethorphan (einem sensiblen CYP2D6-Substrat) in der Gegenwart von Cobimetinib nicht veränderten.

CYP1A2-Substrate

In vitro ist Cobimetinib ein potenzieller Induktor von CYP1A2 und kann daher die Exposition von Substraten dieses Enzyms, z. B. Theophyllin, verringern. Es wurden keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien durchgeführt, um die klinische Relevanz dieser Erkenntnis zu bewerten.

BCRP-Substrate

In vitro ist Cobimetinib ein mäßiger Inhibitor des BCRPs (Breast Cancer Resistance Protein). Es wurden keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien durchgeführt, um diesen Befund zu überprüfen, und eine klinisch relevante Inhibition des intestinalen BCRPs kann nicht ausgeschlossen werden.

Weitere antineoplastische Wirkstoffe

Vemurafenib

Es liegen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom keine Hinweise über klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cobimetinib und Vemurafenib vor und daher wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Wirkungen von Cobimetinib auf Arzneimittel-Transportsysteme

In-vitro-Studien zeigen, dass Cobimetinib zwar kein Substrat der Leber-Aufnahme-Transporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1 ist, es diese Transporter jedoch leicht hemmt. Die klinische Bedeutung dieser Befunde wurde bisher nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cotellic zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode (mit Spermiziden, wenn verfügbar).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cotellic bei Schwangeren vor. Tierstudien haben Embryoletalität und Missbildungen des Fötus an den großen Gefäßen und am Schädel gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cotellic sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist nach gründlicher Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für den Fötus eindeutig notwendig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cobimetinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Cotellic abzubrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Cobimetinib beim Menschen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung des Einflusses von Cobimetinib auf die Fertilität durchgeführt, aber es wurden unerwünschte Wirkungen an Geschlechtsorganen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cotellic hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die im Rahmen klinischer Studien mit Cotellic behandelt wurden, wurden Sehstörungen berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn Sehstörungen oder andere unerwünschte Wirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib wurde in der Studie GO28141 bei 247 Patienten mit fortgeschrittenem mutiertem BRAF-V600-Melanom untersucht. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von unerwünschten Ereignissen von Grad ≥ 3 lag bei 0,6 Monaten im Cotellic plus Vemurafenib-Arm vs. 0,8 Monaten im Placebo plus Vemurafenib-Arm.

Die Sicherheit von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib wurde auch in der Studie NO25395 bei 129 Patienten mit fortgeschrittenem mutiertem BRAF-V600-Melanom untersucht. Das Sicherheitsprofil der Studie NO25395 stimmte mit dem Sicherheitsprofil der Studie GO28141 überein.

In der Studie GO28141 waren die häufigsten Nebenwirkungen ($> 20\%$), die mit einer höheren Häufigkeit im Cotellic plus Vemurafenib Arm beobachtet wurden, Diarrhö, Ausschlag, Übelkeit, Fieber, Lichtempfindlichkeitsreaktion, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Creatinphosphokinase im Blutspiegel und Erbrechen. Die häufigsten Nebenwirkungen ($> 20\%$), die mit einer höheren Häufigkeit im Placebo plus Vemurafenib Arm beobachtet wurden, waren Arthralgie, Alopezie und Hyperkeratose. Müdigkeit wurde in beiden Armen mit einer ähnlichen Häufigkeit beobachtet.

Für die vollständige Beschreibung aller Nebenwirkungen, die mit einer Behandlung mit Vemurafenib im Zusammenhang stehen, ist die Fachinformation von Vemurafenib zu beachten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen basieren auf den Ergebnissen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (GO28141), in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib als Monotherapie bei zuvor unbehandelten BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIc) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) bewertet wurden.

Die Nebenwirkungshäufigkeiten basieren auf der Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten, die mit Cobimetinib plus Vemurafenib mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,2 Monaten behandelt wurden (Stichtag: 19. September 2014).

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Melanom berichtet wurden, sind nachfolgend gemäß MedDRA nach Systemorganklasse, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Die folgende Konvention wurde zur Klassifizierung der Häufigkeit angewendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, von denen angenommen wird, dass sie mit der Anwendung von Cotellic im Zusammenhang stehen. Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgelistet und wurden unter Anwendung der NCI-CTCAE v 4.0 (Common Toxicity Criteria) zur Bewertung der Toxizität in der Studie GO28141 berichtet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Studie GO28141 mit Cotellic in Kombination mit Vemurafenib behandelt wurden[^]

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Basalzellkarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom **, Keratoakanthom**	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydration, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie	
Augenerkrankungen	Seröse Retinopathie ^a , verschwommenes Sehen	Sehschwäche	
Gefäßerkrankungen	Bluthochdruck, Blutungen*		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pneumonitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Lichtempfindlichkeit ^b , Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne-ähnlicher Ausschlag, Hyperkeratose**		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rhabdomyolyse***
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Schüttelfrost		
Untersuchungen	Anstieg der CPK, Anstieg der ALT, Anstieg der AST, Anstieg der Gamma- Glutamyltransferase (γ -GT), Anstieg der ALP	Verminderte Auswurfraction, erhöhter Bilirubinwert im Blut	

^ Stichtag: 19. September 2014

* Siehe Abschnitt *Blutungen* im Teil „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

** Siehe Abschnitt *Kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome und Hyperkeratose* im Teil „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

*** Siehe Absatz zu *Rhabdomyolyse* im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^a Einschließlich der Ereignisse mit Chorioretinopathie und Netzhautablösung, die indikativ für eine seröse Retinopathie sind (siehe Abschnitt 4.4)

^b Gesamtwert enthält Meldungen von Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Sonnenbrand, Solardermatitis, aktinischer Elastose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Blutungen wurden im Cotellic plus Vemurafenib-Arm häufiger berichtet als im Placebo plus Vemurafenib-Arm (alle Arten und Schweregrade: 13 % vs. 7 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 6,1 Monate im Cotellic plus Vermurafenib-Arm.

Die meisten Ereignisse waren von Grad 1 oder 2 und nicht schwerwiegend. Die meisten Ereignisse klangen ohne Anpassung der Cotellic Dosis ab. Nach der Markteinführung wurde über schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, berichtet. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhöht sein. Bei Auftreten einer Blutung soll die Behandlung nach klinischer Indikation erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Rhabdomyolyse

Nach der Markteinführung wurde über Rhabdomyolyse berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen einer Rhabdomyolyse ist nach entsprechender klinischer Beurteilung, sofern indiziert, eine Behandlung sowie in Abhängigkeit des Schweregrads der Nebenwirkung eine Anpassung der Cotellic Dosis oder das Absetzen dieser Therapie erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit wurde im Cotellic plus Vemurafenib-Arm häufiger beobachtet als im Placebo plus Vemurafenib-Arm (47 % vs. 35 %). Die meisten Ereignisse waren von Grad 1 oder 2, mit

Ereignissen von Grad ≥ 3 bei 4 % der Patienten im Cotellic plus Vemurafenib-Arm vs. 0 % im Placebo plus Vemurafenib-Arm.

Es gab keine ersichtliche Tendenz hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen von Grad ≥ 3 . Ereignisse mit Lichtempfindlichkeit von Grad ≥ 3 wurden im Cotellic plus Vemurafenib-Arm mit primären topischen Arzneimitteln in Verbindung mit Dosisunterbrechungen sowohl von Cobimetinib als auch von Vemurafenib behandelt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Cotellic als Monotherapie wurden keine Hinweise auf Lichtempfindlichkeit beobachtet.

Kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome und Hyperkeratose

Kutane Plattenepithelkarzinome wurden seltener im Cotellic plus Vemurafenib-Arm als im Placebo plus Vemurafenib-Arm berichtet (alle Grade: 3 % vs. 13 %). Keratoakanthome wurden seltener im Cotellic plus Vemurafenib-Arm als im Placebo plus Vemurafenib-Arm berichtet (alle Grade: 2 % vs. 9 %). Hyperkeratose wurde im Cotellic plus Vemurafenib-Arm seltener berichtet als im Placebo plus Vemurafenib-Arm (alle Grade: 11 % vs. 30 %).

Seröse Retinopathie

Bei Patienten, die mit Cotellic behandelt wurden, sind Fälle von seröser Retinopathie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die über neue oder sich verschlechternde Sehstörungen berichten, wird eine augenärztliche Untersuchung empfohlen. Einer serösen Retinopathie kann mit Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung begegnet werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Patienten, die Cotellic erhielten, wurde eine Abnahme der LVEF im Vergleich zum Ausgangswert berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die LVEF sollte vor Beginn der Behandlung bestimmt werden, um den Ausgangswert festzulegen. Die nächste Messung sollte nach dem ersten Behandlungsmonat stattfinden, und danach mindestens alle 3 Monate oder wenn klinisch indiziert bis zum Abbruch der Behandlung. Einer Abnahme der LVEF im Vergleich zum Ausgangswert kann mit Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung begegnet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abweichungen der Laborwerte

Abweichungen der Leberwerte

Bei Patienten, die mit Cotellic in Kombination mit Vemurafenib behandelt wurden, wurden Abweichungen der Leberwerte, insbesondere von ALT, AST und ALP, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Untersuchungen der Leberwerte sollten vor Beginn der Kombinationsbehandlung und während der Behandlung monatlich oder, falls klinisch indiziert, häufiger durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Creatinphosphokinase im Blutspiegel

Asymptomatisch erhöhte CPK-Spiegel im Blut wurden mit einer höheren Häufigkeit im Cotellic plus Vemurafenib-Arm vs. Placebo plus Vemurafenib-Arm in der Studie GO28141 beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In jedem Behandlungsarm der Studie wurde bei gleichzeitig erhöhten CPK-Blutspiegeln ein Ereignis von Rhabdomyolyse beobachtet.

Tabelle 4 stellt die Häufigkeit der gemessenen Abweichungen der Leberwerte und erhöhte Creatinphosphokinase jeweils für alle Grade und Grad 3 – 4 dar.

Tabelle 4: Leberfunktionswerte und andere Laborwerte, die in der Phase-III-Studie GO28141 beobachtet wurden

Veränderungen gemeldeter Labordaten	Cobimetinib plus Vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus Vemurafenib (n = 246) (%)	
	Alle Grade	Grad 3 - 4	Alle Grade	Grad 3 - 4
Leberfunktionstest				
Erhöhte ALP	69	7	55	3
Erhöhte ALT	67	11	54	5
Erhöhte AST	71	7	43	2
Erhöhte GGT	62	20	59	17
Erhöhter Bilirubinwert im Blut	33	2	43	1
Andere Laborauffälligkeiten				
Erhöhte CPK im Blut	70	12	14	< 1

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

In der Phase-III-Studie von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 247) waren 183 Patienten (74 %) < 65 Jahre, 44 Patienten (18 %) 65 - 74 Jahre, 16 Patienten (6 %) 75 - 84 Jahre alt und 4 Patienten (2 %) im Alter von ≥ 85 Jahren. Der Anteil an Patienten, die unerwünschte Ereignisse hatten, war gleich bei den Patienten im Alter von < 65 Jahren und solchen im Alter von ≥ 65 Jahren. Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre war es wahrscheinlicher, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten und erlebte unerwünschte Ereignisse zur Beendigung der Behandlung mit Cobimetinib führten, als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörung

Es wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Auf Basis der Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analyse wird bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen wenige Daten über Cotellic bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Cotellic sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen vor. Im Falle einer vermuteten Überdosierung soll Cobimetinib vorerst nicht eingenommen und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung mit Cobimetinib.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE38

Wirkmechanismus

Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer oral verfügbarer Inhibitor, der den Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Weg (MAPK) blockiert, indem er gezielt die Mitogen-aktivierten Signal-regulierten Kinasen (MEK) 1 und MEK2 angreift, was zu einer Hemmung der Phosphorylierung der extrazellulären Signal-regulierten Kinasen (ERK) 1 und ERK2 führt. Durch die Inhibition der MEK1/2-Signalkette blockiert Cobimetinib die durch den MAPK-Stoffwechselweg induzierte Zellproliferation.

In den präklinischen Modellen zeigte die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib, dass das gleichzeitige zielgerichtete Angreifen von mutierten BRAF-V600-Proteinen und MEK-Proteinen in Melanom-Zellen dazu führt, dass die Kombination der beiden Arzneimittel die Reaktivierung des MAPK-Weges durch MEK1/2 hemmt, was wiederum zu einer stärkeren Hemmung der intrazellulären Signalgebung und geringerer Tumorzellproliferation führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit Metastasen im Zentralnervensystem oder bei Patienten mit einem nicht-kutanen malignen Melanom vor.

Studie GO28141 (coBRIM)

Die Studie GO28141 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib, im Vergleich zu Vemurafenib plus Placebo, bei vorher unbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIc) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV).

In die Studie GO28141 wurden nur Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 eingeschlossen. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 oder höher wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Nach Nachweis der BRAF-V600-Mutation durch den cobas® 4800 BRAF-V600-Mutationstest wurden 495 vorher unbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom randomisiert und erhielten entweder:

- Placebo einmal täglich an den Tagen 1 - 21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus und 960 mg Vemurafenib zweimal täglich an den Tagen 1 - 28 oder
- Cotellic 60 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus und 960 mg Vemurafenib zweimal täglich an den Tagen 1 - 28

Der primäre Endpunkt war das durch den Prüfarzt (INV) bestätigte progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den sekundären Wirksamkeitseindpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate, die durch den Prüfarzt (INV) bestätigte Dauer des Ansprechens (DoR) und PFS, wie durch eine unabhängige Prüfungseinrichtung (Independent Review Facility, IRF) bewertet.

Zu den wichtigsten Ausgangscharakteristika gehörten: 58 % der Patienten waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre (Bereich: 23 bis 88 Jahre), 60 % hatten metastasierte Melanome in Stadium M1c und der Anteil der Patienten mit erhöhter LDH lag bei 46,3 % im Cobimetinib plus Vemurafenib-Arm und bei 43,0 % im Placebo plus Vemurafenib-Arm.

In der Studie GO28141 waren 89 Patienten (18,1 %) im Alter von 65 - 74 Jahren, 38 Patienten (7,7 %) im Alter von 75 - 84 Jahren und 5 Patienten (1,0 %) im Alter von 85 Jahren und älter.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + Vemurafenib n = 247	Placebo + Vemurafenib n = 248
Primärer Endpunkt^{a, f}		
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Median (Monate) (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)	
Wichtige sekundäre Endpunkte^{a, f}		
Gesamtüberleben (OS)^g		
Median (Monate) (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-Wert = 0,0050 ^e)	
Objektive Ansprechrate (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95 % KI) für ORR ^c	(63,5 %; 75,3 %)	(43,6 %; 56,4 %)
Differenz in ORR % (95 % KI) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Bestes Gesamtansprechen (BOR)		
Vollständiges Ansprechen	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Partielles Ansprechen	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabile Erkrankung	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Ansprechdauer (DoR)		
Mediane DoR (Monate) (95 % KI) für Median	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = nicht evaluierbar

^a Gemessen und bestätigt durch den Prüfarzt (INV) mittels RECIST v1.1

^b Stratifizierte Analyse nach geografischen Regionen und Metastasen-Klassifizierung (Stadium der Erkrankung)

^c Mittels Clopper-Pearson-Methode

^d Verwendung der Hauck-Anderson-Methode

^e Der OS p-Wert (0,0050) hat den präspezifizierten Grenzwert unterschritten (p-Wert < 0,0499)

^f Der Stichtag für diese aktualisierte PFS-Analyse und die sekundären Endpunkte ORR, BOR und DoR ist der 16. Januar 2015. Die mediane Nachbeobachtung betrug 14,2 Monate.

^g Der Stichtag für die finale OS-Analyse ist der 28. August 2015 und die mediane Nachbeobachtung betrug 18,5 Monate.

Die Primäranalyse zu Studie GO28141 wurde zum Stichtag 9. Mai 2014 durchgeführt. Bei Patienten, die dem Cotellic plus Vemurafenib-Arm zugeteilt waren, wurde im Vergleich zu den Patienten im

Placebo plus Vemurafenib-Arm eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts, das durch den Prüfarzt bestätigte PFS, beobachtet (HR 0,51 [0,39; 0,68]; p-Wert < 0,0001). Die mediane Schätzung des durch den Prüfarzt bestätigten PFS betrug 9,9 Monate im Cotellic plus Vemurafenib Arm vs. 6,2 Monate im Placebo plus Vemurafenib-Arm. Die mediane Schätzung des durch ein unabhängiges Review-Komitee bestätigten PFS betrug 11,3 Monate im Cotellic plus Vemurafenib Arm vs. 6,0 Monate im Placebo plus Vemurafenib-Arm (HR 0,60 [0,45; 0,79]; p-Wert = 0,0003). Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug im Cotellic plus Vemurafenib-Arm 67,6 % vs. 44,8 % im Placebo plus Vemurafenib-Arm. Der Unterschied in der ORR betrug 22,9 % (p-Wert < 0,0001).

Die finale OS-Analyse der Studie GO28141 wurde zum Stichtag 28. August 2015 durchgeführt. Bei Patienten, die dem Cotellic plus Vemurafenib-Arm zugeteilt waren, wurde im Vergleich zu den Patienten im Placebo plus Vemurafenib-Arm eine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens beobachtet (Abbildung 1). Das geschätzte Gesamtüberleben war nach 1 Jahr und nach 2 Jahren im Cotellic plus Vemurafenib-Arm jeweils höher als im Placebo plus Vemurafenib-Arm (75 % vs. 64 % bzw. 48 % vs. 38 %).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben – Intent-to-Treat-Population (Stichtag: 28. August 2015)

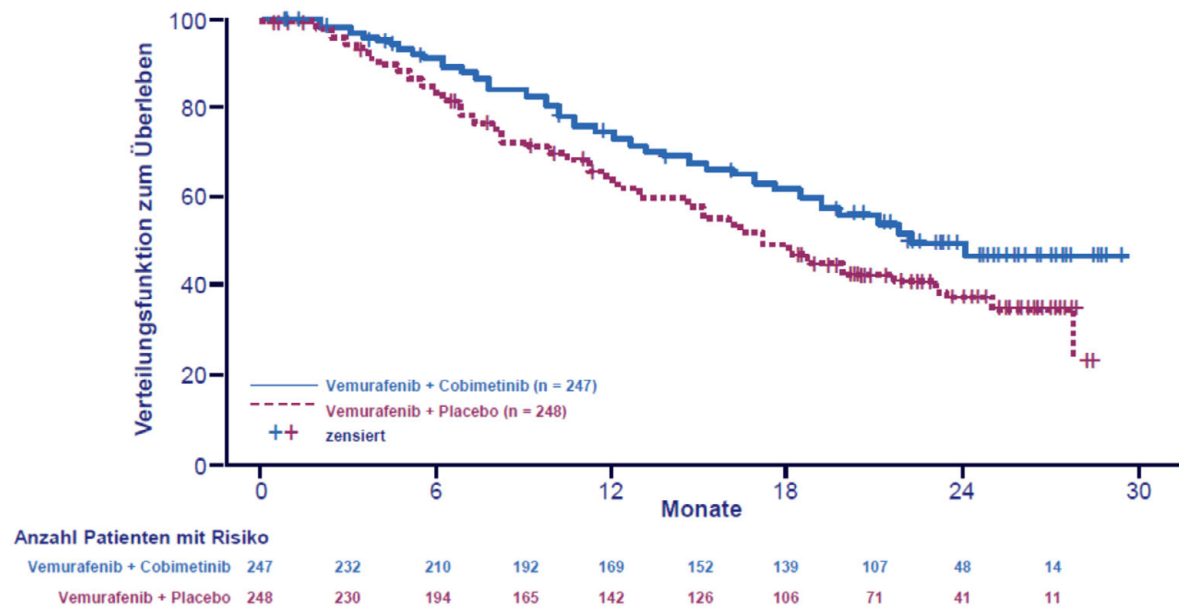


Abbildung 2: Forest Plot zu Hazard Ratios von finalem Gesamtüberleben mit Subgruppenanalyse – Intent-to-Treat-Population (Stichtag: 28. August 2015)

Baseline Risikofaktoren	N	Placebo + Vemurafenib n = 248		Cobimetinib + Vemurafenib n = 247		Hazard Ratio	95 % Wald KI	Cobimetinib + Vemurafenib besser	Placebo + Vemurafenib besser	
		Ereignisse	Median (Monate)	Ereignisse	Median (Monate)					
Alle Patienten*	495	248	141	17,4	247	114	22,3	0,70	(0,54-0,89)	
Stadium der Erkrankung										
IIIc	34	13	6	19,1	21	4	NE	0,29	(0,08-1,03)	
M1A	80	40	9	NE	40	8	NE	0,85	(0,33-2,19)	
M1B	82	42	20	23,3	40	22	19,4	1,13	(0,62-2,08)	
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9	0,65	(0,48-0,87)	
Stadium der Erkrankung (IIIc/M1a/M1b, oder M1c)										
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9	0,65	(0,48-0,87)	
nicht resezierbare Stadien IIIc/M1A/M1B	196	95	35	NE	101	34	NE	0,83	(0,52-1,33)	
Altersgruppe (Jahre)										
< 65	362	179	99	18,3	183	85	22,1	0,75	(0,56-1,01)	
≥ 65	133	69	42	14,7	64	29	24,1	0,56	(0,35-0,91)	
Hautfarbe										
weiß	462	235	135	17,4	227	104	22,8	0,68	(0,53-0,88)	
nicht weiß	33	13	6	NE	20	10	22,3	1,00	(0,36-2,76)	
Geschlecht										
weiblich	209	108	54	22,7	101	40	NE	0,72	(0,48-1,08)	
männlich	286	140	87	15,0	146	74	21,1	0,66	(0,48-0,90)	
Geographische Region										
Australien/Neuseeland/andere	78	38	16	23,0	40	13	NE	0,71	(0,34-1,48)	
Europa	366	184	111	16,1	182	87	22,8	0,67	(0,51-0,89)	
Nordamerika	51	26	14	22,7	25	14	19,2	0,95	(0,45-2,00)	
ECOG Performance Status										
nicht bekannt	8	4	2	NE	4	3	15,7	4,34	(0,42; 44,42)	
0	348	164	83	19,8	184	83	23,8	0,80	(0,59-1,09)	
1	138	80	56	11,7	58	28	21,8	0,53	(0,34-0,84)	
2	1	1	0	NE	1	0	NE	NE	(NE-NE)	
Untersuchung Serum LDH										
nicht bekannt	11	6	5	9,4	5	0	NE	< 0,01	(0,00-NE)	
erhöht	216	104	70	11,2	112	73	14,8	0,77	(0,56-1,07)	
normal	268	138	66	23,3	130	41	NE	0,59	(0,40-0,87)	
Vorherig behandelte Hirnmetastasen										
Ja	3	2	1	NE	1	0	NE	< 0,01	(0,00-NE)	
Nein	492	246	140	17,4	246	114	22,3	0,70	(0,55-0,89)	
Vorherige adjuvante Therapie										
Ja	48	24	13	19,1	24	10	NE	0,76	(0,33-1,75)	
Nein	447	224	128	17,4	223	104	22,3	0,69	(0,53-0,89)	
BRAF ^{V600} Mutationsstatus										
V600E	344	174	101	17,5	170	82	21,9	0,73	(0,55-0,98)	
V600K	56	32	17	16,7	24	11	24,1	0,79	(0,37-1,69)	

Der allgemeine Gesundheitsstatus/die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Grundlage von Patienten-Berichten wurde mit Hilfe des *EORTC Quality of Life Questionnaire - Core 30 (QLQ-C30)* gemessen. Die Werte für alle Funktionsdomänen und die meisten Symptome (Appetitlosigkeit, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schmerzen, Müdigkeit) zeigten, dass die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen ähnlich war und keine klinisch bedeutsame Veränderung zeigte (alle Werte waren ≤ 10 Punkte Veränderung vom Ausgangswert).

Studie NO25395 (BRIM7)

Die Wirksamkeit von Cotellic wurde in einer Phase-Ib-Studie (NO25395) untersucht, die zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Cotellic als Zusatz zu Vemurafenib bei der Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem (diagnostiziert mittels cobas® 4800 BRAF-V600-Mutation-Test), nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom konzipiert wurde.

In dieser Studie wurden 129 Patienten mit Cotellic und Vemurafenib behandelt. Darunter waren 63 Patienten, die zuvor noch nicht mit einer BRAF-Inhibitor-Therapie (BRAFi) behandelt worden waren, sowie 66 Patienten, deren Erkrankung zuvor unter Vemurafenib-Therapie fortgeschritten war. Von den 63 BRAFi-naiven Patienten, hatten 20 Patienten zuvor eine systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom erhalten, wovon die meisten (80 %) Immuntherapien waren.

Die Ergebnisse der BRAFi-naiven Patientengruppe aus Studie NO25395 stimmten im Allgemeinen mit denjenigen aus Studie GO28141 überein. Die BRAFi-naiven Patienten (n = 63) erreichten eine objektive Ansprechrate von 87 %, darunter ein vollständiges Ansprechen bei 16 % der Patienten. Die mediane Ansprechdauer betrug 14,3 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben für BRAFi-naive Patienten betrug 13,8 Monate, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,6 Monaten.

Bei Patienten, deren Erkrankung unter Vemurafenib fortgeschritten war (n = 66), lag die objektive Ansprechrate bei 15 %. Die mediane Ansprechdauer betrug 6,8 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten, deren Erkrankung unter Vemurafenib fortgeschritten war, betrug 2,8 Monate, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,1 Monaten.

Bei Patienten, die zuvor noch nicht mit einer BRAF-Inhibitor-Therapie behandelt worden waren, betrug das mediane Gesamtüberleben 28,5 Monate (95 % KI 23,3-34,6). Bei Patienten, deren Erkrankung unter einer BRAF-Inhibitor-Therapie fortgeschritten war, lag das mediane Gesamtüberleben bei 8,4 Monaten (95 % KI 6,7-11,1).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cotellic eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet maligne solide Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von 60 mg bei Krebspatienten zeigte Cobimetinib eine moderate Resorptionsrate mit einer medianen T_{max} von 2,4 h. Die mittlere Steady State C_{max} und AUC_{0-24} betragen 273 ng/ml bzw. 4.340 ng • h/ml. Das mittlere Akkumulationsverhältnis im Steady State war etwa 2,4-fach. Cobimetinib hat im Dosisbereich von ~ 3,5 mg bis 100 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cobimetinib lag bei gesunden Probanden bei 45,9 % (90 % KI: 39,7 %; 53,1 %). Mit gesunden Probanden wurde eine Massenbilanz-Studie am Menschen durchgeführt; diese hat gezeigt, dass Cobimetinib weitgehend metabolisiert und mit den Fäzes ausgeschieden wird. Der resorbierte Anteil betrug ~ 88 %, was auf eine hohe Resorption und auf einen First-Pass-Metabolismus hinweist.

Die Pharmakokinetik von Cobimetinib war bei gesunden Probanden bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme (bei sehr fettreicher Mahlzeit) nicht anders als bei Verabreichung im nüchternen Zustand. Da die Pharmakokinetik von Cobimetinib nicht durch Nahrungsaufnahme verändert wird, kann dieses Arzneimittel zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

In vitro ist Cobimetinib zu 94,8 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Es wurde keine bevorzugte Bindung an menschliche rote Blutkörperchen beobachtet (Blut-Plasma-Verhältnis: 0,93).

Das Verteilungsvolumen betrug bei gesunden Probanden, die eine intravenöse Dosis von 2 mg erhielten, 1.050 l. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug bei Krebspatienten auf Basis von pharmakokinetischen Populationsanalysen 806 l.

Cobimetinib ist *in vitro* ein P-gp-Substrat. Der Transport über die Blut-Hirn-Schranke ist nicht bekannt.

Biotransformation

Oxidation durch CYP3A und Glukuronidierung durch UGT2B7 scheinen die wichtigsten Wege des Cobimetinib-Metabolismus zu sein. Cobimetinib ist die vorherrschende Komponente im Plasma. Es wurden keine oxidativen Metaboliten, die mehr als 10 % der gesamten zirkulierenden Radioaktivität ausmachten, oder humanspezifische Metaboliten im Plasma beobachtet. Das unveränderte Arzneimittel in Stuhl und Urin betrug 6,6 % bzw. 1,6 % der verabreichten Dosis, was darauf hindeutet, dass Cobimetinib größtenteils metabolisiert wird und eine minimale Ausscheidung über die Nieren erfolgt. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Cobimetinib kein Inhibitor von OAT1, OAT3 oder OCT2 ist.

Elimination

In einer Massenbilanz-Studie mit gesunden Probanden wurden Cobimetinib und seine Metaboliten untersucht. Im Durchschnitt wurden 94 % der Dosis innerhalb von 17 Tagen ausgeschieden. Cobimetinib wurde weitgehend metabolisiert und mit den Fäzes ausgeschieden.

Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 2 mg Cobimetinib betrug die mittlere Plasma-Clearance (CL) 10,7 l/Std. Nach oraler Gabe von 60 mg bei Krebspatienten lag die mittlere Plasma-CL bei 13,8 l/Std.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung von Cobimetinib betrug 43,6 Stunden (Bereich: 23,1 bis 69,6 Stunden). Daher kann es nach Absetzen der Behandlung bis zu 2 Wochen dauern, bis Cobimetinib vollständig aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden wird.

Besondere Patientengruppen

Wie eine populationspharmakokinetische Analyse gezeigt hat, haben das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit und Abstammung, die Ausgangs-ECOG-Werte sowie leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cobimetinib. Das Alter und das Körpergewicht zu Therapiebeginn wurden als statistisch signifikante Kovariaten der Cobimetinib-Clearance und des Verteilungsvolumens identifiziert. Sensitivitätsanalysen lassen jedoch vermuten, dass keine dieser Kovariaten einen klinisch signifikanten Einfluss auf die Steady-State-Exposition hatte.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Exposition von Cobimetinib, wie eine pharmakokinetische Populationsanalyse mit 210 Frauen und 277 Männern gezeigt hat.

Ältere Personen

Das Alter hat keinen Einfluss auf die Exposition von Cobimetinib, wie eine pharmakokinetische Populationsanalyse mit 133 Patienten ≥ 65 Jahren gezeigt hat.

Nierenfunktionsstörung

Präklinische Daten und die Massenbilanz-Studie am Menschen wiesen darauf hin, dass Cobimetinib größtenteils metabolisiert wird und eine minimale Ausscheidung über die Nieren erfolgt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde keine formale pharmakokinetische Studie durchgeführt.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte anhand von Daten von 151 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance [CRCL] 60 ml/min bis weniger als 90 ml/min), 48 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CRCL 30 ml/min bis weniger als 60 ml/min) und 286 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CRCL ≥ 90 ml/min), dass die CRCL keinen zu berücksichtigenden Einfluss auf die Exposition von Cobimetinib hat. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen haben keinen Einfluss auf die Exposition von Cobimetinib, wie eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte. Es liegen wenige Daten über Cobimetinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Cobimetinib wurde bei 6 Probanden mit schwacher Leberfunktionsstörung (Child Pugh A), bei 6 Probanden mit moderater Leberfunktionsstörung (Child Pugh B), bei 6 Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) und bei 10 gesunden Probanden untersucht. Die systemische Gesamtexposition von Cobimetinib nach einer Einzeldosis war bei Probanden mit schwacher oder moderater Leberfunktionsstörung vergleichbar mit jener von gesunden Probanden, während bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung die Exposition von

Cobimetinib niedriger war ($AUC_{0-\infty}$ geometrischer Mittelwert von 0,69 verglichen mit gesunden Probanden). Dies wird aber nicht als klinisch signifikant erachtet. Die Exposition von ungebundenem Cobimetinib war bei Probanden mit schwacher und moderater Leberfunktionsstörung vergleichbar mit jener von Probanden mit normaler Leberfunktion, während Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung eine ungefähr doppelt so hohe Exposition aufwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Cobimetinib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Cobimetinib durchgeführt. Standard-Studien zur Genotoxizität mit Cobimetinib waren negativ.

Es wurden zu Cobimetinib keine speziellen Fertilitätsstudien mit Tieren durchgeführt. In Studien zur Toxizität wurden degenerative Veränderungen im reproduktiven Gewebe beobachtet, einschließlich erhöhter Apoptose/Nekrose der Gelbkörper und der Samenbläschen, der epididymalen und vaginalen Epithelzellen bei Ratten und der epididymalen Epithelzellen bei Hunden. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Bei Verabreichung an trächtige Ratten bei systemischen Expositionen ähnlich der humanen Exposition bei der empfohlenen Dosis führte Cobimetinib zu Embryoletalität und Missbildungen des Fötus an den großen Gefäßen und am Schädel.

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib wurde *in vivo* nicht untersucht. *In vitro* verursachte Cobimetinib eine moderate hERG-Ionenkanal-Hemmung ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), die etwa um das 18-Fache höher ist als die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) bei der zu vermarktenden Dosis von 60 mg (ungebundene $C_{max} = 14 \text{ ng/ml}$ [0,03 μM]).

Bei Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden wurden in der Regel reversible, degenerative Veränderungen an Knochenmark, Magen-Darm-Trakt, Haut, Thymus, Nebenniere, Leber, Milz, Lymphknoten, Nieren, Herz, Eierstöcken und Vagina bei Plasma-Expositionen unterhalb des klinisch wirksamen Bereiches festgestellt. Zu dosislimitierenden Toxizitäten gehörten Hautulzerationen, Oberflächenexsudation und Akanthose bei Ratten und chronische aktive Entzündung und Degeneration der Speiseröhre in Verbindung mit Gastroenteropathie unterschiedlichen Grades bei Hunden.

In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe bei jungen Ratten waren am postnatalen Tag 10 die systemischen Expositionen von Cobimetinib 2- bis 11-mal höher als am postnatalen Tag 38, mit Expositionen ähnlich denen bei erwachsenen Ratten. Bei jungen Ratten führte die Gabe von Cobimetinib zu ähnlichen Veränderungen wie jenen, die in Zulassungsstudien zur Toxizität bei Erwachsenen beobachtet wurden, einschließlich reversiblen degenerativen Veränderungen an Thymus und Leber, Gewichtsreduktion der Milz und Schilddrüse/Nebenschilddrüse, erhöhten Phosphor- und Bilirubinwerten sowie erhöhter Erythrozytenmasse und verringerten Triglyzeriden. Sterblichkeit trat bei jungen Tieren bei einer Dosis (3 mg/kg) auf, die bei erwachsenen Tieren nicht zu einer Sterblichkeit führte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Croscarmellose-Natrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC/PVDC-Blisterpackung, die 21 Tabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 63 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1048/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

25. Juni 2020

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar