

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cotellic 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа кобиметиниб хемифумарат, еквивалентен на 20 mg кобиметиниб (cobimetinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 36 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, кръгли филмирани таблетки с диаметър приблизително 6,6 mm с вдлъбнато релефно означение „COB“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cotellic е показан за употреба в комбинация с вемурафениб за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Cotellic в комбинация с вемурафениб трябва да се започва и наблюдава само от лекар специалист с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Преди да се започне това лечение, пациентите трябва да имат меланом с туморен статус, положителен за BRAF V600 мутация, потвърден чрез валидиран тест (вж. точки 4.4 и 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза Cotellic е 60 mg (3 таблетки от 20 mg) веднъж дневно.

Cotellic се приема на 28-дневни цикли. Всяка доза се състои от три таблетки от 20 mg (60 mg) и трябва да се приема веднъж дневно в продължение на 21 последователни дни (Дни 1 до 21-период на лечение); последвано от 7-дневна пауза (Дни 22 до 28 - пауза в лечението). Всеки последващ цикъл на лечение с Cotellic трябва да започва след изтичане на 7-дневната пауза в лечението.

За информация относно дозировката на вемурафениб, моля, направете справка с неговата КХП.

Продължителност на лечението

Лечението с Cotellic трябва да продължи докато пациентът не получава вече полза или до развитието на неприемлива токсичност (вж. Таблица 1 по-долу).

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, тя може да се приеме до 12 часа преди следващата доза, за да се поддържа схемата на лечение веднъж дневно.

Повръщане

В случай на повръщане след приложение на Cotellic, пациентът не трябва да приема допълнителна доза в същия ден и лечението трябва да се продължи на следващия ден според предписанието.

Общи промени на дозата

Решението дали да се намали дозата на едното или двете лекарства трябва да се основава на оценката на предписващия лекар по отношение на безопасността или поносимостта при отделния пациент. Промяната на дозата Cotellic не зависи от промяната на дозата вемурафениб.

Ако някои дози се пропуснат поради токсичност, тези дози не трябва да се заместват. След като дозата веднъж е намалена, тя не трябва да се повишава по-късно.

Таблица 1 по-долу дава общи указания за промяна на дозата Cotellic.

Таблица 1 Препоръчителни промени на дозата Cotellic

Степен (СТС-АЕ)*	Препоръчителна доза Cotellic
Степен 1 или степен 2 (поносими)	Без понижаване на дозата. Поддържане на Cotellic с доза 60 mg веднъж дневно (3 таблетки)
Степен 2 (непоносими) или степен 3/4	
1-ва поява	Прекъсване на лечението до достигане на степен ≤ 1 , подновяване на лечението с 40 mg веднъж дневно (2 таблетки)
2-ра поява	Прекъсване на лечението до достигане на степен ≤ 1 , подновяване на лечението с 20 mg веднъж дневно (1 таблетка)
3-та поява	Да се обмисли трайно преустановяване

*Интензитетът на клиничните нежелани събития е степенуван според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 (СТС-АЕ)

Препоръки за промяна на дозата при кръвоизлив

Събития степен 4 или мозъчен кръвоизлив: лечението с Cotellic трябва да се прекъсне. Лечението с Cotellic трябва да се преустанови окончателно при хеморагични събития, които се дължат на Cotellic.

Събития степен 3: лечението с Cotellic трябва да се прекъсне по време на оценката, за да се избегне всякакъв потенциален принос към събитието. Няма данни относно ефективността при промяна на дозата Cotellic при хеморагични събития. Трябва да се прилага клинична преценка, когато се обмисля възобновяване на лечението с Cotellic. При прекъсване на лечението с Cotellic приложението на вемурафениб може да продължи, ако е клинично показано.

Препоръки за промяна на дозата при левокамерна дисфункция

Трябва да се обмисли трайно преустановяване на лечението с Cotellic, ако сърдечните симптоми се отдават на приложението на Cotellic и ако не се подобряват след временно прекъсване.

Таблица 2 Препоръчителни промени на дозата Cotellic при пациенти с понижение на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) спрямо изходното ниво

Пациент	Стойност на ЛКФИ	Препоръчител на промяна на дозата Cotellic	Стойност на ЛКФИ след пауза в лечението	Препоръчителна дневна доза Cotellic
Безсимптомен	$\geq 50\%$ (или 40-49% и $< 10\%$ абсолютно понижение спрямо изходно ниво)	Да се продължи с настоящата доза	N/A	N/A
	$< 40\%$ (или 40-49% и $\geq 10\%$ абсолютно понижение спрямо изходно ниво)	Да се прекъсне лечението за 2 седмици	$< 10\%$ абсолютно понижение спрямо изходно ниво	1-ва поява: 40 mg
				2-ра поява: 20 mg
				3-та поява: трайно преустановяване
			$< 40\%$ (или $\geq 10\%$ абсолютно понижение спрямо изходно ниво)	Трайно преустановяване
Със симптоми	N/A	Да се прекъсне лечението за 4 седмици	Безсимптомен и $< 10\%$ абсолютно понижение спрямо изходно ниво	1-ва поява: 40 mg
				2-ра поява: 20 mg
				3-та поява: трайно преустановяване
			Безсимптомен и $< 40\%$ (или $\geq 10\%$ абсолютно понижение спрямо изходно ниво)	Трайно преустановяване
			Със симптоми, независимо от ЛКФИ	Трайно преустановяване

N/A = неприложимо

При промени в лечението с Cotellic, лечението с вемурафениб може да продължи, ако е клинично показано.

Препоръки за промяна на дозата при рабдомиолиза и повишение на креатин фосфокиназа (СРК)

Рабдомиолиза или симптоматично повишение на СРК

Лечението с Cotellic трябва да се прекъсне. Ако рабдомиолизата или симптоматичното повишение на СРК не се подобрят в рамките на 4 седмици, лечението с Cotellic трябва да се преустанови окончателно. Ако тежестта се подобри поне с една степен в рамките на 4 седмици,

приемът на Cotellic може да се възобнови при доза, понижена с 20 mg, ако е клинично показано. Пациентите трябва внимателно да се проследяват. При промяна на лечението с Cotellic приложението на вемурафениб може да продължи.

Безсимптомни повишения на СРК

Степен 4: лечението с Cotellic трябва да се прекъсне. Ако след прекъсване на приложението повишенията на СРК не се подобрят до степен ≤ 3 в рамките на 4 седмици, лечението с Cotellic трябва да се преустанови окончателно. Ако СРК се подобри до степен ≤ 3 в рамките на 4 седмици, приемът на Cotellic може да се възобнови, ако е клинично показано, като дозата се понижи с 20 mg и пациентът трябва внимателно да се проследява. При промяна на лечението с Cotellic приложението на вемурафениб може да продължи.

Степен ≤ 3 : След като се изключи рабдомиолиза, дозата Cotellic няма нужда да се променя.

Препоръки за промяна на дозата Cotellic, когато се използва с вемурафениб

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

При чернодробни лабораторни отклонения степен 1 и 2 лечението с Cotellic и вемурафениб трябва да продължи с предписаната доза.

Степен 3: Лечението с Cotellic трябва да продължи с предписаната доза. Дозата на вемурафениб може да се намали според клиничната необходимост. Моля, направете справка с КХП на вемурафениб.

Степен 4: Лечението с Cotellic и вемурафениб трябва да се прекъсне. Ако отклоненията в чернодробните лабораторни показатели се подобрят до степен ≤ 1 до 4 седмици, трябва да се поднови лечението с Cotellic с доза, понижена с 20 mg, и с вемурафениб в клинично подходяща доза според неговата КХП.

Лечението с Cotellic и лечението с вемурафениб трябва да се преустанови, ако отклоненията в чернодробните лабораторни показатели не се подобрят до степен ≤ 1 до 4 седмици или ако се появят отново чернодробни лабораторни отклонения степен 4 след първоначално подобрение.

Фоточувствителност

Фоточувствителност степен ≤ 2 (поносима) трябва да се овладява с поддържащи грижи.

Фоточувствителност степен 2 (непоносима) или степен ≥ 3 : Cotellic и вемурафениб трябва да се прекъснат до отзвучаване до степен ≤ 1 . Лечението може да се поднови без промяна на дозата Cotellic. Дозата вемурафениб трябва да се намали както е клинично подходящо. За повече информация, моля, направете справка с неговата КХП.

Обрив

При лечение с Cotellic или с вемурафениб може да възникнат събития с обрив. Приложението на Cotellic и/или на вемурафениб може временно да се прекъсне и/или дозата да се намали както е клинично показано. Освен това:

обрив степен ≤ 2 (поносим) трябва да се овладява с поддържащи грижи. Приложението на Cotellic може да продължи без промяна на дозата.

акнеиформен обрив степен 2 (непоносим) или степен ≥ 3 : трябва да се следват препоръките за промяна на дозата в Таблица 1 за Cotellic. При промяна в лечението с Cotellic, приложението на вемурафениб може да продължи (ако е клинично показано).

неакнеиформен или макуло-папулозен обрив степен 2 (непоносим) или степен ≥ 3 : приложението на Cotellic може да продължи без промяна, ако е клинично показано. Приложението на вемурафениб може временно да се прекъсне и/или дозата да се намали, моля, направете справка с неговата КХП за допълнителна информация.

Удължаване на QT-интервала

Ако по време на лечението QTс-интервалът надхвърли 500 msес, моля, направете справка с КХП на вемурафениб (точка 4.2) за промяна на дозата вемурафениб. Не се налага промяна на дозата Cotellic, когато се приема в комбинация с вемурафениб.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Има много малко данни за Cotellic при пациенти с тежко бъбречно увреждане, следователно наличие на ефект не може да бъде изключено. Cotellic трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с тежко чернодробно увреждане може да имат повишени плазмени концентрации на несвързан кобиметиниб в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 5.2). При приложение на Cotellic могат да възникнат отклонения в чернодробните лабораторни показатели и той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане от всяка степен (вж. точка 4.4).

Пациенти, които не принадлежат към бялата раса

Безопасността и ефикасността на Cotellic при пациенти, които не принадлежат към бялата раса, не са установени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Cotellic при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Cotellic е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода. Те може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да приемат Cotellic в комбинация с вемурафениб, пациентите трябва да имат позитивен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден чрез валидиран тест.

Cotellic в комбинация с вемурафениб при пациенти с прогресия при терапия с BRAF инхибитор

Има ограничени данни при пациенти, приемащи комбинацията на Cotellic с вемурафениб, които са с прогресия при предшестваща терапия с BRAF инхибитор. Тези данни показват, че ефикасността на комбинацията ще бъде по-ниска при тези пациенти (вж. точка 5.1). Следователно трябва да се обмислят други възможности за лечение преди започване на лечение с комбинацията в тази популация на първоначално лекувани с BRAF инхибитор. Последователността на терапиите, последващи прогресия при терапия с BRAF инхибитор не е установена.

Cotellic в комбинация с вемурафениб при пациенти с мозъчни метастази

Ограничени данни показват, че безопасността на комбинацията на Cotellic с вемурафениб при пациенти с позитивен за BRAF V600 мутация меланом, който е метастазирал в мозъка съответства на известния профил на безопасност на Cotellic в комбинация с вемурафениб. Ефикасността на комбинацията на Cotellic и вемурафениб при тези пациенти не е оценена. Интракраниалната активност на Cotellic е неизвестна (вж. точки 5.1 и 5.2).

Кръвоизлив

Могат да възникнат кръвоизливи, включително големи кръвоизливи (вж. точка 4.8).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с допълнителни рискови фактори за кървене, като мозъчни метастази и/или при пациенти, които съпътстващо приемат лекарствени продукти, които повишават риска от кървене (включително антитромбоцитна или антикоагулантна терапия). За овладяване на кръвоизлива, моля, вижте точка 4.2.

Серозна ретинопатия

Серозна ретинопатия (натрупване на течност в слоевете на ретината) е наблюдавана при пациенти, лекувани с МЕК-инхибитори, включително Cotellic (вж. точка 4.8). Повечето от събитията са съобщени като хориоретинопатия или отлепване на ретината.

Медианата на времето до първа поява на събития на серозна ретинопатия е 1 месец (граница 0-9 месеца). Повечето събития, наблюдавани в клиничните проучвания, са отзвучали или са се подобрили до безсимптомна степен 1 след прекъсване или намаляване на дозата.

Пациентите трябва да бъдат оценявани при всяко посещение за симптоми на нови или влошаващи се зрителни нарушения. Ако бъдат открити симптоми на нови или влошаващи се зрителни нарушения, се препоръчва офталмологичен преглед. Ако се диагностицира серозна ретинопатия, лечението с Cotellic трябва да се преустанови до подобряване на зрителните симптоми до степен ≤ 1 . Серозната ретинопатия може да се овладее с прекъсване на лечението, намаляване на дозата или с преустановяване на лечението (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Левочамерна дисфункция

При пациенти, получаващи Cotellic, се съобщава за понижение на ЛКФИ спрямо изходното ниво (вж. точка 4.8). Медианата на времето до първа поява на събитията е 4 месеца (1-13 месеца).

ЛКФИ трябва да се оцени преди започване на лечението, за да се установят изходните стойности, след това трябва да се оценява след първия месец на лечение и най-малко през

3 месеца или както е клинично показано до преустановяване на лечението. Понижението на ЛКФИ спрямо изходното ниво може да се овладее с прекъсване на лечението, намаляване на дозата или с преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Всички пациенти, подновяващи лечението с понижаване на дозата Cotellic, трябва да имат измервания на ЛКФИ, направени след приблизително 2 седмици, 4 седмици, 10 седмици и 16 седмици, а след това както е клинично показано.

Пациенти с изходна ЛКФИ под вътрешно приетата долна граница на нормата (ДГН) или под 50 % не са проучвани.

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

Чернодробни лабораторни отклонения могат да възникнат, когато Cotellic се използва в комбинация с вемурафениб и при самостоятелно приложение на вемурафениб (моля направете справка с неговата КХП).

Чернодробни лабораторни отклонения, по-специално повишение на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) и алкалната фосфатаза (ALP), са наблюдавани при пациенти, лекувани с Cotellic плюс вемурафениб (вж. точка 4.8).

Отклоненията на чернодробните показатели трябва да се проследяват посредством чернодробни лабораторни тестове преди започване на комбинирано лечение и ежемесечно по време на лечението или по-често както е клинично показано (вж. точка 4.2).

Чернодробните лабораторни отклонения степен 3 трябва да се лекуват с прекъсване на лечението с вемурафениб или с намаляване на дозата. Чернодробните лабораторни отклонения степен 4 трябва да се лекуват с прекъсване на приложението, намаляване на дозата или преустановяване на лечението както с Cotellic, така и с вемурафениб (вж. точка 4.2).

Рабдомиолиза и повишения на СРК

Има съобщения за рабдомиолиза при пациенти, получаващи Cotellic (вж. точка 4.8).

Ако се диагностицира рабдомиолиза, лечението с Cotellic трябва да се прекъсне и нивата на СРК и другите симптоми да се проследяват до отзвучаването им. В зависимост от тежестта на рабдомиолизата може да се наложи понижаване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Повишения на СРК степен 3 и 4, включително безсимптомни повишения над изходните стойности, са наблюдавани също при пациенти, получаващи Cotellic с вемурафениб в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Медианата на времето до първата поява на повишения на СРК от степен 3 или 4 е 16 дни (граница: 11 дни до 10 месеца); медианата на времето до пълното отзвучаване е 16 дни (граница: 2 дни до 15 месеца).

Преди започване на лечението трябва да се измерят серумната СРК и нивата на креатинина, за да се установят изходните стойности, и след това да се проследяват ежемесечно по време на лечението или както е клинично показано. Ако серумната СРК е повишена проверете за признаци и симптоми на рабдомиолиза или други причини. В зависимост от тежестта на симптомите или повишението на СРК може да се наложи прекъсване на лечението, понижаване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Диария

Съобщени са случаи на диария степен ≥ 3 и сериозна диария при пациенти, лекувани с Cotellic. Диарията трябва да бъде лекувана с антидиарични средства и поддържащи грижи. При диария степен ≥ 3 , възникваща въпреки поддържащите грижи, приложението на Cotellic и вемурафениб

трябва да бъде прекратено до подобряване на диарията до степен ≤ 1 . Ако отново се появи диария степен ≥ 3 , дозата на Cotellic и вемурафениб трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

Взаимодействия лекарство-лекарство: инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A по време на лечение с Cotellic трябва да се избягва. Необходимо е повишено внимание, когато умерен инхибитор на CYP3A се прилага едновременно с Cotellic. Ако не може да бъде избегнато едновременното приложение с мощен или умерен инхибитор на CYP3A, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по отношение на безопасността и да бъде извършена промяна на дозата, ако е клинично показано (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Удължаване на QT-интервала

Ако по време на лечението QTc-интервалът надхвърли 500 msec, моля, направете справка с КХП на вемурафениб точки 4.2 и 4.4.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху кобиметиниб

Инхибитори на CYP3A

Кобиметиниб се метаболизира посредством CYP3A и AUC на кобиметиниб се повишава приблизително 7 пъти при наличието на мощен инхибитор на CYP3A (итраконазол) при здрави лица. Степента на взаимодействието потенциално може да е по-ниска при пациенти.

Мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.4.)

По време на лечението с кобиметиниб трябва да се избягва едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A. Към мощните инхибитори на CYP3A се отнасят, без списъкът да е изчерпателен, ритонавир, кобицистат, телапревир, лопинавир, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, посаконазол, нефазодон и сок от грейпфрут. Ако не може да бъде избегнато едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP3A, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по отношение на безопасността. При мощни инхибитори на CYP3A, използвани краткотрайно (7 дни или по-малко), да се обмисли прекъсване на терапията с кобиметиниб по време на употребата на инхибитора.

Умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.4.)

Необходимо е повишено внимание, когато кобиметиниб се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A. Към умерените инхибитори на CYP3A се отнасят, без списъкът да е изчерпателен, амиодарон, еритромицин, флуконазол, миконазол, дилтиазем, верапамил, делавирдин, ампренавир, фосампренавир, иматиниб. Когато кобиметиниб се прилага едновременно с умерен инхибитор на CYP3A, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по отношение на безопасността.

Слаби инхибитори на CYP3A

Кобиметиниб може да се прилага едновременно със слаби инхибитори на CYP3A без коригиране на дозата.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на кобиметиниб с мощен индуктор на CYP3A не е оценявано в клинично проучване, обаче има вероятност за намаление на експозицията на кобиметиниб. Поради това, едновременната употреба на умерени и мощни индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, рифампицин, фенитоин и жълт кантарион) трябва да се избягва. Трябва да се имат предвид алтернативни средства без индукция или с минимална индукция на CYP3A. Като се има предвид, че има вероятност концентрациите на кобиметиниб да се понижат значимо при едновременно приложение с умерени до мощни индуктори на CYP3A, ефикасността за пациента може да бъде компрометирана.

Инхибитори на P-гликопротеина

Кобиметиниб е субстрат на P-гликопротеина (P-gp). Едновременното приложение на инхибитори на P-gp като циклоспорин и верапамил може да има потенциал за повишение на плазмените концентрации на кобиметиниб.

Ефекти на кобиметиниб върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A и CYP2D6

Едно клинично проучване на взаимодействията лекарство-лекарство (ВЛЛ) при пациенти с рак показва, че плазмените концентрации на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) и декстрометорфан (чувствителен субстрат на CYP2D6) не се променят при наличието на кобиметиниб.

Субстрати на CYP1A2

In vitro кобиметиниб е потенциален индуктор на CYP1A2 и следователно може да намали експозицията на субстратите на този ензим, като например теофилин. Не са провеждани клинични проучвания на ВЛЛ с цел да се оцени клиничната значимост на тази находка.

Субстрати на BCRP

Кобиметиниб е умерен инхибитор на BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, протеин на резистентност на рак на гърдата) *in vitro*. Не са провеждани клинични проучвания за ВЛЛ за оценка на тази находка и не може да се изключи клинично значимо инхибиране на интестиналния BCRP.

Други противоракови средства

Вемурафениб

Няма данни за каквото и да е клинично значимо взаимодействие лекарство-лекарство между кобиметиниб и вемурафениб при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом и поради това не се препоръчва коригиране на дозата.

Ефекти на кобиметиниб върху лекарствените транспортни системи

Проучвания *in vitro* показват, че кобиметиниб не е субстрат на чернодробните ъптейк транспортери OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, той обаче слабо инхибира тези транспортери. Клиничното значение на тези находки не е проучено.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да използват два ефективни метода за контрацепция, например презерватив и друг бариерен метод (със спермицид, ако е наличен), по време на лечение с Cotellic и в продължение на най-малко три месеца след преустановяване на лечението.

Бременност

Няма данни от употребата на Cotellic при бременни жени. Проучванията при животни са показали ембриолеталитет и фетални малформации на големите кръвоносни съдове и черепа (вж. точка 5.3). Cotellic не трябва да се използва по време на бременност освен ако не е категорично необходимо и след внимателна преценка на нуждите на майката и риска за плода.

Кърмене

Не е известно дали кобиметиниб се екскретира в кърмата при човека. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се реши дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Cotellic, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за кобиметиниб при човека. Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни, но са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивните органи (вж. точка 5.3). Клиничното значение на това е неизвестно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cotellic повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, лекувани с кобиметиниб по време на клинични проучвания, се съобщава за зрителни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.8). Пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини, ако имат зрителни нарушения или каквито и да е други нежелани реакции, които могат да окажат ефект върху способностите им.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Cotellic в комбинация с вемурафениб е оценена при 247 пациенти с напреднал меланом с BRAF V600 мутация в проучване GO28141. Медианата на времето до поява на първите нежелани събития степен ≥ 3 е 0,6 месеца в рамото на Cotellic плюс вемурафениб спрямо 0,8 месеца в рамото с плацебо плюс вемурафениб.

Безопасността на Cotellic в комбинация с вемурафениб е оценена също и при 129 пациенти с напреднал меланом с BRAF V600 мутация в проучване NO25395. Профилът на безопасност при проучване NO25395 съответства на този, наблюдаван в проучване GO28141.

В проучване GO28141, най-честите нежелани лекарствени реакции ($>20\%$), наблюдавани с по-голяма честота в рамото с Cotellic плюс вемурафениб, са били диария, обрив, гадене, пирексия,

реакции на фоточувствителност, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена креатин фосфокиназа в кръвта и повръщане. Най-честите нежелани лекарствени реакции (>20%), наблюдавани с по-голяма честота в рамото с плацебо плюс вемурафениб са били артралгия, алоpecia и хиперкератоза. Умора е наблюдавана с еднаква честота в двете рамена.

Моля, направете справка с КХП на вемурафениб за пълно описание на всички нежелани реакции, свързани с лечението с вемурафениб.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) се основават на резултатите от едно многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза III (GO28141), което оценява безопасността и ефикасността на Cotellic в комбинация с вемурафениб в сравнение със самостоятелно приложение на вемурафениб при нелекувани преди това пациенти с неоперабилен локално авансирал (стадий IIIc) или метастазирал меланом (стадий IV), положителен за BRAF V600 мутация.

Честотите на НЛР се основават на анализ на безопасността при пациенти, лекувани с кобиметиниб плюс вемурафениб, с медиана на проследяване 11,2 месеца (дата на заключване на базата данни 19 септември 2014 г.).

НЛР, които се съобщават при пациентите с меланом, са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA, честота и степен на тежест. За класификацията по честота е използвана следната конвенция:

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Много редки $< 1/10\,000$

В Таблица 3 са изброени нежеланите реакции, които се считат свързани с употребата на Cotellic. Във всяка група по честота НЛР са представени по реда на намаляваща тежест и са съобщени според NCI-CTCAE v 4.0 (общи критерии за токсичност) за оценка на токсичността в проучване GO28141.

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, лекувани с Cotellic в комбинация с вемурафениб в проучване GO28141[^]

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Базалноклетъчен карцином, кожен сквамозноклетъчен карцином**, кератоакантом**	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация, хипофосфатемия, хипонатриемия, хипергликемия	
Нарушения на очите	Серозна ретинопатия ^a , замъглено зрение	Зрително увреждане	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Съдови нарушения	Хипертония, кръвоизлив [*]		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Пневмонит	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, повръщане, стоматит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Фоточувствителност ^б , обрив, макуло-папулозен обрив, акнеiformен дерматит, хиперкератоза ^{**} , пруритус ^в , суха кожа ^в		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза ^{***}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, втрисане, периферен едем ^в		
Изследвания	Повишена СРК в кръвта, повишена ALT, повишена AST, повишена гама глутамилтрансфераза (GGT), повишена ALP в кръвта	Намалена фракция на изтласкване, повишен билирубин в кръвта	

[^] Дата на заключение на базата данни 19 септември 2014 г.

^{*} Моля, направете справка с параграфа „Кръвоизлив“ в раздела „Описание на избрани нежелани реакции“.

^{**} Моля, направете справка с параграфа „Кожен сквамозноклетъчен карцином, кератоакантом и хиперкератоза“ в раздела „Описание на избрани нежелани реакции“.

^{***} Моля, направете справка с параграфа „Рабдомиолиза“ в раздела „Описание на избрани нежелани реакции“.

^а Включва събития с хориоретинопатия и отлепване на ретината, показателни за серозна ретинопатия (вж. точка 4.4)

^б Комбиниран термин, включва съобщения за реакция на фоточувствителност, слънчево изгаряне, слънчев дерматит, актинична еластоza

^в НЛР, идентифицирани в проучване на монотерапия с кобиметиниб (ML29733; проучване в САЩ). Също така, са съобщени като НЛР при комбинацията на кобиметиниб с вемурафениб в клинични изпитвания, проведени при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом.

Описание на избрани нежелани реакции

Кръвоизлив

Събития с кръвене се съобщават по-често в рамото с Cotellic плюс вемурафениб отколкото в рамото с плацебо плюс вемурафениб (всички видове и степени: 13% спрямо 7%). Медианата на времето до първата поява е 6,1 месеца в рамото с Cotellic плюс вемурафениб.

Повечето от събитията са степен 1 или 2 и несериозни. Повечето събития са отзвучали без промяна на дозата Cotellic. Големи кръвоизливи (включително интракраниален кръвоизлив и

кръвоизлив от стомашно-чревния тракт) се съобщават в постмаркетингови условия. Рискът от кръвоизлив може да бъде повишен при съпътстваща употреба на антитромбоцитна или антикоагулантна терапия. Ако възникне кръвоизлив, той трябва да се лекува както е клинично показано (вж. точка 4.2 и 4.4).

Рабдомиолиза

Съобщава се за рабдомиолиза в постмаркетингови условия. Признаци или симптоми на рабдомиолиза налагат подходяща клинична оценка и лечение според показанията заедно с промяна на дозата Cotellic или преустановяване на лечението според тежестта на нежеланата реакция (вж. точка 4.2 и 4.4).

Фоточувствителност

Фоточувствителност е наблюдавана с по-висока честота в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо плацебо плюс вемурафениб (47% спрямо 35%). Повечето от събитията са степени 1 или 2, като събития степен ≥ 3 възникват при 4% от пациентите в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо 0% в рамото с плацебо плюс вемурафениб.

Няма явни тенденции при времето на поява на събитията степен ≥ 3 . Събитията на фоточувствителност степен ≥ 3 в рамото с Cotellic плюс вемурафениб са лекувани предимно с локални лекарствени продукти заедно с прекъсване на приложението както на кобиметиниб, така и на вемурафениб (вж. точка 4.2).

Не са наблюдавани данни за фототоксичност с Cotellic като монотерапия.

Кожен сквамозноклетъчен карцином, кератоакантом и хиперкератоза

Кожен сквамозноклетъчен карцином се съобщава с по-ниска честота в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо плацебо плюс вемурафениб (всички степени: 3% спрямо 13%). Кератоакантом се съобщава с по-ниска честота в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо плацебо плюс вемурафениб (всички степени: 2% спрямо 9%). Хиперкератоза се съобщава с по-ниска честота в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо плацебо плюс вемурафениб (всички степени: 11% спрямо 30%).

Серозна ретинопатия

Случаи на серозна ретинопатия се съобщават при пациенти, лекувани с Cotellic (вж. точка 4.4.). При пациенти, съобщаващи нови или влошаващи се зрителни нарушения, се препоръчва офталмологичен преглед. Серозната ретинопатия може да се овладее с прекъсване на лечението, намаляване на дозата или с преустановяване на лечението (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Левокамерна дисфункция

При пациенти, получаващи Cotellic, се съобщава за понижение на ЛКФИ спрямо изходното ниво (вж. точка 4.4). ЛКФИ трябва да се оценява преди започване на лечението, за да се установят изходните стойности, след това трябва да се оценява след първия месец на лечение и най-малко през 3 месеца или както е клинично показано до преустановяване на лечението. Понижението на ЛКФИ спрямо изходното ниво може да се овладее с прекъсване на лечението, намаляване на дозата или с преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Лабораторни отклонения

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

При пациенти, лекувани с Cotellic в комбинация с вемурафениб, са наблюдавани чернодробни лабораторни отклонения, по-специално ALT, AST и ALP (вж. точка 4.4).

Чернодробните лабораторни показатели трябва да се проследяват преди започване на комбинираното лечение и ежемесечно по време на лечението или по-често, ако е клинично показано (вж. точка 4.2).

Повишена креатинин фосфокиназа в кръвта

Асимптоматично повишаване на нивата на СРК в кръвта са наблюдавани с по-висока честота в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо рамото с плацебо плюс вемурафениб в проучване GO28141 (вж. точка 4.2 и 4.4). Едно събитие на рабдомиолиза е наблюдавано във всяко терапевтично рамо на проучването с едновременно повишаване на СРК в кръвта.

В Таблица 4 е представена честотата на измервани чернодробни лабораторни отклонения и повишена креатин фосфокиназа за всички степени и степени 3-4.

Таблица 4 Чернодробни функционални и други лабораторни показатели, наблюдавани в проучването фаза III GO28141

Промени в докладваните лабораторни данни	Кобиметиниб плюс вемурафениб (n = 247) (%)		Плацебо плюс вемурафениб (n = 246) (%)	
	Всички степени	Степени 3-4	Всички степени	Степени 3-4
Чернодробен функционален показател				
Повишена ALP	69	7	55	3
Повишена ALT	67	11	54	5
Повишена AST	71	7	43	2
Повишена GGT	62	20	59	17
Повишен билирубин в кръвта	33	2	43	1
Отклонения в други лабораторни показатели				
Повишена СРК в кръвта	70	12	14	<1

Специална популация

Пациенти в старческа възраст

В проучването фаза III на Cotellic в комбинация с вемурафениб при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом (n=247), 183 пациенти (74%) са били на възраст <65 години и 44 пациенти (18%) са били на възраст между 65 и 74 години, 16 (6%) са били на възраст между 75 и 84 години и 4 пациенти (2%) са били на възраст ≥85 години. Делът на пациентите с нежелани събития (НС) е бил сходен при пациентите на възраст <65 години и тези на възраст ≥65 години. Вероятността за настъпване на сериозни нежелани събития и на НС, водещо до прекъсване на кобиметиниб, е била по-голяма при пациентите на възраст ≥65 години, в сравнение с тези на възраст <65 години.

Педиатрична популация

Безопасността на Cotellic при деца и юноши не е напълно установена. Безопасността на Cotellic е оценена в многоцентрово открито проучване с увеличаване на дозата при 55 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 17 години със солидни тумори. Профилът на безопасност на Cotellic при тези пациенти съответства на този при възрастни (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при лица с бъбречно увреждане. Въз основа на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ не се препоръчва коригиране на дозата при леко до умерено бъбречно увреждане. Има много малко данни за Cotellic при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Cotellic трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора в клиничните проучвания. При съмнение за предозиране кобиметиниб трябва да се преустанови и да се започнат поддържащи грижи. Няма специфичен антидот при предозиране с кобиметиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EE02

Механизъм на действие

Кобиметиниб е обратим, селективен, алостеричен перорален инхибитор, който блокира пътя на митоген-активираните протеин кинази (МАРК) чрез таргетиране на митоген-активираните екстрацелуларни сигнал-регулирани кинази (МЕК) 1 и МЕК 2, което води до инхибиране на фосфорилирането на екстрацелуларните сигнал-свързани кинази (ERK) 1 и ERK 2. Така, кобиметиниб блокира клетъчната пролиферация, индуцирана от МАРК пътя чрез инхибиране на МЕК1/2 сигнализиращия възел.

В предклиничните модели комбинацията на кобиметиниб и вемурафениб показва, че с едновременното таргетиране на мутирани BRAFV600 протеини и МЕК протеини в меланомните клетки, комбинацията на двата продукта инхибира реактивирането на МАРК пътя чрез МЕК1/2, което води до по-силно инхибиране на вътреклетъчното сигнализиране и понижена туморна клетъчна пролиферация.

Клинична ефикасност и безопасност

Има ограничени данни за безопасността и липсват данни за ефикасността на Cotellic в комбинация с вемурафениб при пациенти с метастази в централната нервна система и липсват данни при пациенти с некожен злокачествен меланом.

Проучване GO28141 (coBRIM)

Проучването GO28141 е многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза III за оценка на безопасността и ефикасността на Cotellic в комбинация с вемурафениб в сравнение с вемурафениб плюс плацебо при нелекувани преди пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен локално авансирал (стадий IIIc) или метастазирал меланом (стадий IV).

В проучване GO28141 са били включени само пациенти с функционален статус 0 и 1 по ECOG. Пациенти с функционален статус 2 или по-висок са били изключени от проучването.

След потвърждение на BRAF V600 мутация с помощта на мутационен тест cobas® 4800 BRAF V600 495 нелекувани преди пациенти с неоперабилен локално авансирал или метастазирал меланом са рандомизирани на:

- плацебо веднъж дневно в Дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл на лечение и 960 mg вемурафениб два пъти дневно в Дни 1-28, или
- Cotellic 60 mg веднъж дневно в Дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл на лечение и 960 mg вемурафениб два пъти дневно в Дни 1-28

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS), оценена от изследователя (INV). Вторичните крайни точки за ефикасност включват обща преживяемост (OS), честота на обективен отговор, продължителност на отговора (DoR), оценена от изследователя, и PFS, оценена от независима комисия за оценка на данните (IRF).

Основните изходни характеристики включват: 58% от пациентите са мъже, медианата на възрастта е 55 години (граница 23 до 88 години), 60% имат метастазирал меланом стадий M1c и процентът на пациентите с повишена LDH е 46,3% в рамото с кобиметиниб плюс вемурафениб и 43,0% в рамото с плацебо плюс вемурафениб.

В проучване GO28141 89 пациенти (18,1%) са били на възраст между 65 и 74 години, 38 пациенти (7,7%) са били на възраст между 75 и 84 години и 5 пациенти (1,0%) са били на възраст 85 или повече години.

Резултатите по отношение на ефикасността са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5 Резултати по отношение на ефикасността от проучване GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + вемурафениб N=247	Плацебо + вемурафениб N=248
<u>Първична крайна точка</u>^{a,c}		
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Медиана (месеци) (95% CI)	12,3 (9,5, 13,4)	7,2 (5,6, 7,5)
Коефициент на риск (95% CI) ^б	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Основни вторични крайни точки</u>^{a,c}		
<u>Обща преживяемост (OS)</u>^ж		
Медиана (месеци) (95% CI)	22,3 (20,3, NE)	17,4 (15,0, 19,8)
Коефициент на риск (95% CI) ^б	0,70 (95% CI: 0,55, 0,90) (p-стойност = 0,0050 ^а)	
Честота на обективен отговор (ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95% CI) за ORR ^в	(63,5%, 75,3%)	(43,6%, 56,4%)
Разлика в ORR % (95% CI) ^г	19,6 (11,0, 28,3)	
Най-добър общ отговор		
Пълен отговор	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Частичен отговор	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Стабилно заболяване	44 (17,8%)	92 (37,1%)
<u>Продължителност на отговора (DoR)</u>		
Медианна DoR (месеци) (95% CI) за медиана	13 (11,1, 16,6)	9,2 (7,5, 12,8)

NE = не може да се оцени

^а Оценена и потвърдена от изследователя (INV) с помощта на RECIST v1.1

^б Стратифициран анализ по географски регион и класификация на метастазите (стадий на заболяването)

^в С помощта на метода на Clopper-Pearson

^г С помощта на метода на Hauck-Anderson

^д p-стойността (0,0050) за OS преминава предварително определената граница (p-стойност <0,0499)

^е Датата на заключване на базата данни за този актуализиран анализ на PFS и за вторичните крайни точки ORR, BOR и DoR е 16 януари 2015 г. Медианата на проследяване е 14,2 месеца.

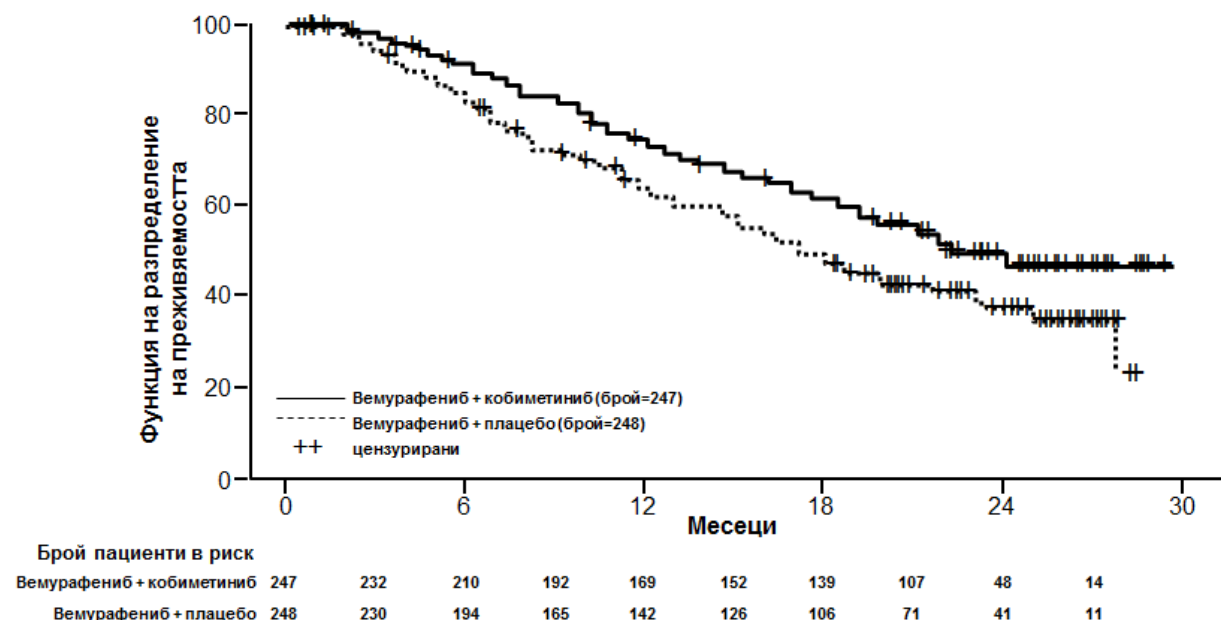
^ж Датата на заключване на базата данни за крайния анализ на OS е 28 август 2015 г., а медианата на проследяване е 18,5 месеца.

Първичният анализ на проучване GO28141 е проведен с дата на заключване на базата данни 9-ти май 2014 г. Значително подобрение на първичната крайна точка, PFS, оценена от изследователя, е било наблюдавано при пациенти в рамото с Cotellic плюс вемурафениб в сравнение с рамото с плацебо плюс вемурафениб (HR 0,51 (0,39; 0,68); p-value < 0,0001). Медианата на PFS, оценена от изследователя, е била 9,9 месеца в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо 6,2 месеца за рамото с плацебо плюс вемурафениб. Медианата на PFS, оценена от комисия за оценка на данните (IRF) е била 11,3 месеца в рамото с Cotellic плюс вемурафениб спрямо 6,0 месеца за рамото плацебо плюс вемурафениб (HR 0,60 (0,45; 0,79); p-value = 0,0003). Честотата на обективния отговор (ORR) в рамото с Cotellic плюс вемурафениб е била 67,6% спрямо 44,8% в рамото плацебо плюс вемурафениб. Разликата в ORR е била 22,9% (p-value<0,0001).

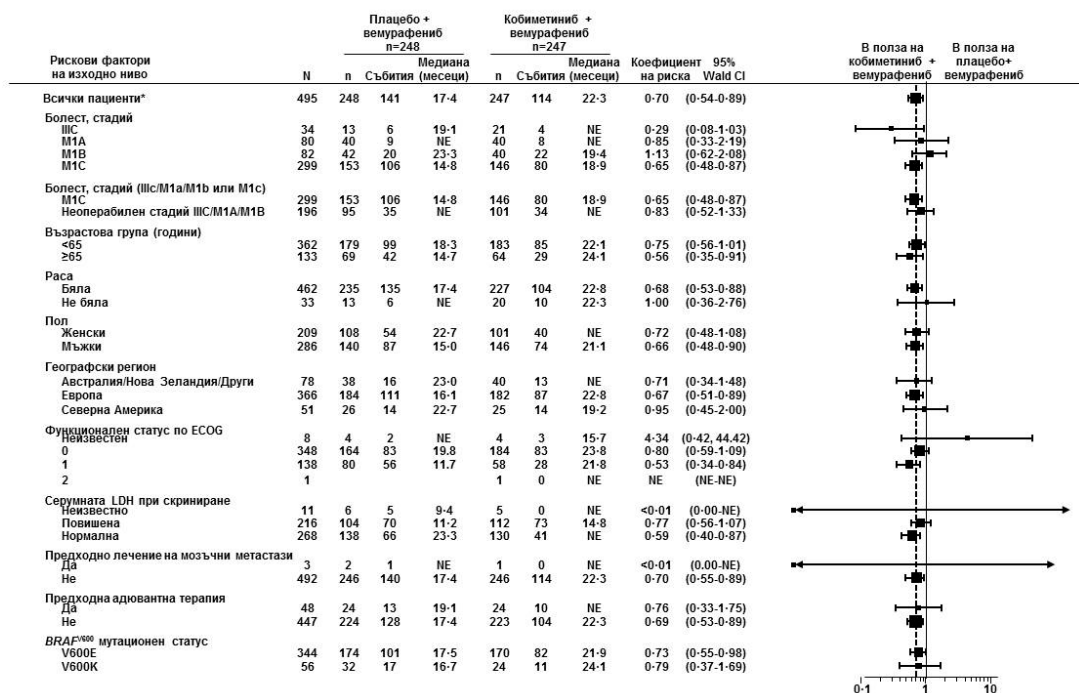
Крайният анализ на OS на проучване GO28141 е проведен с дата на заключване на базата данни 28 август 2015 г. Значително подобрение на OS е било наблюдавано при пациенти в рамото с

Cotellic плюс вемурафениб в сравнение с рамото с плацебо плюс вемурафениб (Фигура 1). OS за една година (75%) и две години (48%), оценена за рамото с Cotellic плюс вемурафениб е по-висока от тази за рамото с плацебо плюс вемурафениб (съответно 64% и 38%).

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за крайната обща преживяемост – популация intent to treat (дата на заключване на базата данни: 28 август 2015 г.)



Фигура 2 Графика тип „forest plot“ на коефициентите на риск от подгруповите анализи по отношение на крайната обща преживяемост – популация intent to treat (дата на заключване на базата данни: 28 август 2015 г.)



С помощта на EORTC Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) (Въпросник за оценка на качеството на живот на Европейската организация за изследване и терапия на ракови

заболявания (EORTC) – основен въпросник с 30 елемента) са измерени общият здравен статус/качеството на живот, свързано със здравето, съобщени от пациентите. Скоростите за всички функционални области и повечето симптоми (загуба на апетит, запек, гадене и повръщане, диспнея, болка, умора) показват, че средната промяна от изходното ниво е сходна между двете рамена на лечение и не показват клинично значима промяна (всички скорове са с ≤ 10 точки промяна спрямо изходното ниво).

Проучване NO25395 (BRIM7)

Ефикасността на Cotellic е оценявана в проучване фаза Ib NO25395, което е предназначено за оценка на безопасността, поносимостта, фармакокинетиката и ефикасността на Cotellic, когато се добавя към вемурафениб при лечението на пациенти с положителен за BRAFV600 мутация (установена чрез мутационен тест cobas® 4800 BRAF V600) неоперабилен или метастазирал меланом.

В това проучване са лекувани 129 пациенти с Cotellic и вемурафениб: 63 не са лекувани преди с BRAF инхибитор (BRAFi) и 66 пациенти са с прогресия при предшестваща терапия с вемурафениб. Сред 63-мата болни, нелекувани преди с BRAFi, 20 пациенти са получавали преди това системна терапия за напреднал меланом, като повечето (80%) са били на имунотерапия.

Като цяло, резултатите при популацията, нелекувана преди с BRAFi, в проучването NO25395 съответстват на резултатите от проучването GO28141. Нелекуваните преди с BRAFi пациенти (n=63) са постигнали 87% честота на обективен отговор, включително пълен отговор при 16% от болните. Медианата на продължителност на отговора е 14,3 месеца. Медианата на PFS при нелекувани преди с BRAFi пациенти е 13,8 месеца с медиана на времето на проследяване от 20,6 месеца.

При пациентите с прогресия при лечение с вемурафениб (n=66), честотата на обективен отговор е 15%. Медианата на продължителност на отговора е 6,8 месеца. Медианата на PFS при пациентите с прогресия на вемурафениб е 2,8 месеца, с медиана на времето на проследяване 8,1 месеца.

При пациентите, нелекувани преди с BRAF инхибитор, медианата на обща преживяемост е 28,5 месеца (95% CI 23,3-34,6). При пациентите с прогресия при терапия с BRAF инхибитор, медианата на обща преживяемост е 8,4 месеца (95% CI 6,7-11,1).

Педиатрична популация

За оценка на безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Cotellic е проведено многоцентрово открито проучване фаза I/II с увеличаване на дозата при педиатрични пациенти (< 18 години, n=55). Проучването включва педиатрични пациенти със солидни тумори и с известно или потенциално активиране на пътищата RAS/RAF/MEK/ERK, за които е доказано, че стандартната терапия е неефективна или не се понася от пациентите, или за които не съществуват терапевтични възможности за стандартно лечение. Пациентите са лекувани с до 60 mg Cotellic перорално веднъж дневно в Дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл. Общата честота на отговор е ниска със само 2 частични отговора (3,6%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на 60 mg при пациенти с рак кобиметиниб показва умерена скорост на абсорбция с медиана на T_{max} 2,4 часа. Средните C_{max} и AUC_{0-24} в стационарно състояние са съответно 273 ng/ml и 4340 ng.h/ml. Средният коефициент на кумулиране в стационарно състояние е приблизително 2,4 пъти. Кобиметиниб има линейна фармакокинетика в дозовия интервал от ~3,5 mg до 100 mg.

Абсолютната бионаличност на кобиметиниб е 45,9% (90% CI: 39,7%, 53,1%) при здрави лица. Проведено е едно проучване за баланс на масите при здрави лица и то показва, че кобиметиниб се метаболизира в голяма степен и се елиминира във фекалиите. Резорбираната фракция е ~88%, което показва висока абсорбция и метаболизъм при първо преминаване.

Фармакокинетиката на кобиметиниб не се променя при приложение след хранене (храна с високо съдържание на мазнини) в сравнение с прилагането на гладно при здрави лица. Тъй като храната не променя фармакокинетиката на кобиметиниб, той може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Кобиметиниб се свързва в 94,8% с човешките плазмени протеини *in vitro*. Не е наблюдавано преференциално свързване с човешките червени кръвни клетки (съотношение кръв към плазма 0,93).

Обемът на разпределение е 1050 l при здрави лица след приложение на интравенозна доза от 2 mg. Привидният обем на разпределение е 806 l при пациенти с рак въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Кобиметиниб е субстрат на P-gp *in vitro*. Не е известно дали преминава през мозъчно-съдовата бариера.

Биотрансформация

Оксидиране чрез CYP3A и глюкурониране чрез UGT2B7 изглежда са основните пътища на метаболизъм на кобиметиниб. Кобиметиниб е преобладаващата част в плазмата. В плазмата не са наблюдавани оксидативни метаболити над 10% от общото количество на радиоактивно вещество в кръвообращението или метаболити, специфични за човека. Непромененото лекарствено вещество във фекалиите и урината представлява съответно 6,6% и 1,6% от приложената доза, което показва, че кобиметиниб основно се метаболизира в черния дроб с минимално бъбречно елиминиране. Данни от *in vitro* проучвания показват, че кобиметиниб не е инхибитор на OAT1, OAT3 или OCT2.

Елиминиране

Кобиметиниб и неговите метаболити са характеризирани в едно проучване за баланс на масите при здрави лица. Средно 94% от дозата се възстановява до 17 дни. Кобиметиниб се метаболизира екстензивно и се елиминира чрез фекалиите.

След интравенозно приложение на доза от 2 mg кобиметиниб средният плазмен клирънс (CL) е 10,7 l/h. Средният привиден CL след перорално приложение на 60 mg при пациенти с рак е 13,8 l/h. Средният елиминационен полуживот след перорално приложение на кобиметиниб е 43,6 часа (граници: 23,1 до 69,6 часа). Поради това, може да са необходими до 2 седмици след прекратяване на лечението за пълното отстраняване на кобиметиниб от системното кръвообращение.

Специални популации

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ полът, расата, етническата принадлежност, изходният ECOG, лекото и умереното бъбречно увреждане не повлияват фармакокинетиката на кобиметиниб. Изходната възраст и изходното телесно тегло са идентифицирани като статистически значими ковариати съответно за клирънса и обема на разпределение на кобиметиниб. Анализът на чувствителността обаче показва, че никоя от тези ковариати не оказва клинично значим ефект върху експозицията в стационарно състояние.

Пол

Полът няма ефект върху експозицията на кобиметиниб въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, включващ 210 жени и 277 мъже.

Пациенти в старческа възраст

Възрастта не оказва ефект върху експозицията на кобиметиниб въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, включващ 133 пациенти $\geq$ 65-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Въз основа на предклинични данни и проучването за баланс на масите кобиметиниб основно се метаболизира в черния дроб, с минимално бъбречно елиминиране. Не е провеждано формално фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане.

Популационен фармакокинетичен анализ, използващ данни от 151 пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CRCL) 60 до под 90 ml/min), 48 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CRCL 30 до под 60 ml/min) и 286 пациенти с нормална бъбречна функция (CRCL над или равен на 90 ml/min), показва, че CRCL не повлиява значимо експозицията на кобиметиниб. Леко до умерено бъбречно увреждане не повлиява експозицията на кобиметиниб въз основа на популационния фармакокинетичен анализ. Има много малко данни за Cotellic при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на кобиметиниб е оценена при 6 лица с лека степен на чернодробно увреждане (Child Pugh A), 6 лица с умерена степен на чернодробно увреждане (Child Pugh B), 6 лица с тежка степен на чернодробно увреждане (Child Pugh C) и 10 здрави лица. Системната експозиция на общ кобиметиниб след единична доза е подобна при лица с лека или умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица, докато лица с тежка степен на чернодробно увреждане имат по-ниски експозиции на общ кобиметиниб (геометрично средно съотношение на $AUC_{0-\infty}$ 0,69 в сравнение със здрави лица), което не се счита за клинично значимо. Експозицията на несвързан кобиметиниб е подобна при лица с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с лица с нормална чернодробна функция, докато лица с тежка степен на чернодробно увреждане имат приблизително 2 пъти по-висока експозиция (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Максималната поносима доза (МПД) при педиатрични пациенти с рак, за лекарствените форми таблетка и суспензия е обявена съответно 0,8 mg/kg/ден и 1,0 mg/kg/ден. Средно геометричните експозиции в стационарно състояние (CV%) при педиатрични пациенти при обявената МПД 1,0 mg/kg/ден (за лекарствена форма суспензия) са $C_{max ss}$ 142 ng/ml (79,5%) и $AUC_{0-24 ss}$ 1 862 ng/ml (87,0%), като са приблизително с 50% по-ниски от тези при възрастни при доза 60 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за карциногенност с кобиметиниб не са провеждани. Стандартните проучвания за генотоксичност с кобиметиниб са отрицателни.

Специални проучвания за фертилитета при животни не са провеждани с кобиметиниб. При токсикологични проучвания са наблюдавани дегенеративни промени в репродуктивните тъкани, включително повишена апоптоза/некроза на жълтите тела и семенните мехурчета, епидидимните и вагиналните епителни клетки при плъхове и епидидимните епителни клетки при кучета. Клиничното значение на тези находки не е известно.

Когато е прилаган на бременни плъхове, кобиметиниб е предизвикал ембриолеталитет и фетални малформации на големите кръвоносни съдове и черепа при системна експозиция, подобна на човешката експозиция при препоръчителната доза.

Сърдечносъдовата безопасност на кобиметиниб в комбинация с вемурафениб не е оценявана *in vivo*. *In vitro* кобиметиниб умерено инхибира hERG йонните канали ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), което е приблизително 18 пъти повече, отколкото при максималната плазмена концентрация (C_{max}) при дозата от 60 mg, която ще бъде на пазара (C_{max} на несвързаното вещество = 14 ng/ml [0,03 μM]).

Проучванията за токсичност при плъхове и кучета установяват обикновено обратими дегенеративни промени в костния мозък, стомашно-чревния тракт, кожата, тимуса, надбъбреците, черния дроб, слезката, лимфните възли, бъбреците, сърцето, яйчниците и вагината при плазмена експозиция под клинично ефикасните нива. Дозолимитиращата токсичност включва кожни разязвявания, повърхностни ексудати и акантоза при плъховете и хронично активно възпаление и дегенерация на хранопровода, свързани с различни степени на гастроентеропатия, при кучетата.

В едно проучване за токсичност при многократно прилагане при ювенилни плъхове системната експозиция на кобиметиниб е 2 до 11 пъти по-висока на Ден 10 след раждането отколкото на Ден 38 след раждането, когато експозицията е подобна на тази при възрастните плъхове. При ювенилни плъхове приложението на кобиметиниб води до промени, подобни на промените, наблюдавани при основните проучвания за токсичност при възрастни, включително обратими дегенеративни промени в тимуса и черния дроб, намалено тегло на слезката и тироидните/паратироидните жлези, повишен фосфор, билирубин и маса на червените кръвни клетки и намалени триглицериди. Смъртност при ювенилни плъхове е наблюдавана при доза (3 mg/kg), която не води до смъртност при възрастните животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк (E 553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/PVDC блистер, съдържащ 21 таблетки. Всяка опаковка съдържа 63 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1048/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2015 г.
Дата на последно подновяване: 25 юни 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички последващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cotellic 20 mg филмирани таблетки
кобиметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа кобиметиниб хемифумарат, еквивалентен на 20 mg кобиметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Таблетките съдържат също лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

63 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1048/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

cotellic

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cotellic 20 mg филмирани таблетки
кобиметиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Cotellic 20 mg филмирани таблетки кобиметиниб (cobimetinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Cotellic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cotellic
3. Как да приемате Cotellic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cotellic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cotellic и за какво се използва

Какво представлява Cotellic

Cotellic е противораково лекарство, което съдържа активното вещество кобиметиниб.

За какво се използва Cotellic

Cotellic се използва за лечение на възрастни пациенти с определен вид рак на кожата, наречен меланом, който се е разпространил до други части на тялото или не може да се отстрани чрез операция.

- Той се използва в комбинация с друго противораково лекарство, наречено вемурафениб.
- Той може да се използва само при пациенти, чийто рак има промяна (мутация) в белтък, наречен „BRAF“. Преди започване на лечение, Вашият лекар ще проведе изследване за тази мутация. Тази промяна може да е довела до развитието на меланом.

Как действа Cotellic

Cotellic се прицелва в белтък, наречен „МЕК“, който е важен за контролиране на растежа на раковите клетки. Когато Cotellic се използва в комбинация с вемурафениб (който се прицелва в променения „BRAF“ белтък), той допълнително забавя или спира растежа на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cotellic

Не приемайте Cotellic:

- ако сте алергични към кобиметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Cotellic.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Cotellic, ако имате:

- **Кървене**

Cotellic може да предизвика тежко кървене, особено в мозъка или в стомаха (вижте също „Тежко кървене“ в точка 4). Кажете веднага на Вашия лекар, ако имате някакво необичайно кървене или някои от следните симптоми: главоболие, замайване, чувство на слабост, кръв в изпражненията или черни изпражнения и повръщане на кръв.

- **Проблеми с очите**

Cotellic може да предизвика проблеми с очите (вижте също „Проблеми с очите (зрението)“ в точка 4). Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите следните симптоми: замъглено зрение, изкривено виждане, частична загуба на зрение или някакви други промени в зрението по време на лечението. Вашият лекар трябва да прегледа очите Ви, ако имате някакви новопоявили се или влошили се проблеми със зрението, докато приемате Cotellic.

- **Проблеми със сърцето**

Cotellic може да намали количеството кръв, което се изпомпва от сърцето Ви (вижте също „Проблеми със сърцето“ в точка 4). Вашият лекар трябва да направи изследвания преди и по време на лечението Ви с Cotellic, за да провери доколко Вашето сърце може добре да изпомпва кръвта. Кажете веднага на Вашия лекар, ако почувствате сърцебиене, ускорена или неритмична сърдечна дейност, или ако получите световъртеж, замайване, задух, умора или подуване на краката.

- **Проблеми с черния дроб**

Cotellic може да повиши количеството на някои чернодробни ензими в кръвта Ви по време на лечение. Вашият лекар ще назначава кръвни изследвания, за да проверява това количество и за да проследява доколко добре функционира черният Ви дроб.

- **Проблеми с мускулите**

Cotellic може да предизвика повишаване на нивата на креатин фосфокиназа, ензим, който се намира предимно в мускулите, сърцето и мозъка. Това може да бъде признак на мускулно увреждане (рабдомиолиза) (вижте също „Проблеми с мускулите“ в точка 4). Вашият лекар ще Ви направи изследвания на кръвта, за да проследи това. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от следните симптоми: болки в мускулите, мускулни спазми, слабост или тъмна или червено оцветена урина.

- **Диария**

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите диария. Тежката диария може да причини загуба на течности от организма (дехидратация). Следвайте инструкциите на Вашия лекар относно това какво да направите, за да предотвратите или лекувате диарията.

Деца и юноши

Cotellic не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на Cotellic при хора на възраст под 18 години не са установени.

Други лекарства и Cotellic

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, защото Cotellic може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Cotellic.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Cotellic, ако приемате:

Лекарство	Цел на приложението на лекарството
итраконазол, кларитромицин, еритромицин, телитромицин, вориконазол, рифампицин, позаконазол, флуконазол, миконазол	при някои гъбични и бактериални инфекции
ритонавир, кобицистат, лопинавир, делапирдин, ампренавир, фосампренавир	при ХИВ инфекция
телапревир	при хепатит С
нефадозон	при депресия
амиодарон	при неритмична сърдечна дейност
дилтиазем, верапамил	при високо кръвно налягане
иматиниб	при рак
карбамазепин, фенитоин	при припадъци (гърчове)
жълт кантарион	растително лекарство, използвано за лечение на депресия. Налично е без рецепта.

Cotellic с храна и напитки

Избягвайте да приемате Cotellic със сок от грейпфрут, защото той може да увеличи количеството на Cotellic в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Cotellic не се препоръчва по време на бременност – макар че ефектите на Cotellic не са проучвани при бременни жени, той може да предизвика трайно увреждане или вродени дефекти на плода.
- Ако забременеете по време на лечение с Cotellic или през 3-те месеца след последната доза, кажете веднага на Вашия лекар.
- Не е известно дали Cotellic преминава в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и рисковете от приема на Cotellic по време на кърмене.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват два ефективни метода за контрацепция, например презерватив и друг бариерен метод (със спермицид, ако е наличен), по време на лечение и в продължение на най-малко три месеца след приключването му. Попитайте Вашия лекар за най-добрата за Вас контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Cotellic може да засегне способността Ви да шофирате и работите с машини. Ако имате проблеми със зрението или други проблеми, които могат да повлияят на способностите Ви, например ако имате световъртеж или се чувствате уморени, избягвайте да шофирате или работите с машини. Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Cotellic съдържа лактоза и натрий

Таблетките съдържат лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Cotellic

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е 3 таблетки (общо 60 mg) веднъж на ден.

- Вземайте таблетките всеки ден в продължение на 21 дни (наречени „период на лечение“).
- След 21 дни не приемайте Cotellic таблетки в продължение на 7 дни. По време на тази 7-дневна пауза в лечението с Cotellic, трябва да продължите да приемате вемурафениб, както Ви е казал Вашият лекар.
- След 7-дневната пауза започнете следващия 21-дневен период на лечение с Cotellic.
- Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви, да спре лечението Ви временно или за постоянно. Винаги приемайте Cotellic точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.

Прием на лекарството

- Гълтайте таблетките цели, с вода.
- Cotellic може да се приема със или без храна.

Ако повръщате

Ако повърнете след приема на Cotellic, не вземайте допълнителна доза Cotellic през този ден. Продължете да приемате Cotellic както обикновено на следващия ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Cotellic

Ако приемете повече от необходимата доза Cotellic, говорете веднага с лекар. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Cotellic

- Ако остават повече от 12 часа преди следващата Ви доза, вземете пропуснатата доза веднага след като си спомните.
- Ако остават по-малко от 12 часа до следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза. След това вземете следващата доза по обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Cotellic

Важно е да продължавате приема на Cotellic толкова, колкото Ви е предписал Вашият лекар. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви, да спре лечението Ви временно или за постоянно.

Моля, направете също справка с листовката на вемурафениб, който се използва в комбинация с Cotellic.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от нежеланите реакции, изброени по-долу, или ако тези се влошат по време на лечение.

Тежко кървене (чести: може да засегнат до 1 на 10 души)

Cotellic може да предизвика тежко кървене, особено в мозъка или в стомаха. В зависимост от областта на кървене симптомите може да включват:

- главоболие, замайване или слабост
- повръщане на кръв
- болка в корема
- червени или черни изпражнения

Проблеми с очите (зрението) (много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Cotellic може да предизвика проблеми с очите. Някои от тези проблеми с очите може да са резултат от „сериозна ретинопатия“ (натрупване на течност под ретината в окото). Симптомите на сериозна ретинопатия включват:

- замъглено зрение
- изкривено виждане
- частична загуба на зрение
- никакви други промени в зрението

Проблеми със сърцето (чести: може да засегнат до 1 на 10 души)

Cotellic може да намали количеството кръв, изпомпвано от сърцето Ви. Симптомите могат да включват:

- замайване
- световъртеж
- задух
- умора
- сърцебиене, ускорена или неритмична сърдечна дейност
- подуване на краката.

Проблеми с мускулите (нечести: може да засегнат до 1 на 100 души)

Cotellic може да доведе до разпадане на мускулната тъкан (рабдомиолиза), симптомите могат да включват:

- болки в мускулите
- мускулни спазми и слабост
- тъмна или червено оцветена урина.

Диария (много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите диария и следвайте инструкциите на Вашия лекар относно това какво да направите, за да предотвратите или лекувате диарията.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена чувствителност на кожата към светлина
- кожен обрив
- гадене
- повишена температура
- втрисане
- повишено ниво на чернодробните ензими (от кръвни изследвания)

- отклонения в резултатите от изследвания на кръвта, свързани с креатинин фосфокиназа, ензим, който се открива основно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- повръщане
- кожен обрив с плоски участъци с променен цвят или надигнати бучки, подобен на акне
- високо кръвно налягане
- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- кървене
- необичайно задебеляване на кожата
- подуване, обичайно в краката (периферен едем)
- сърбяща или суха кожа
- рани или язви в устата, възпаление на лигавиците (стоматит)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- някои видове рак на кожата като базалноклетъчен карцином, кожен сквамозноклетъчен карцином и кератоакантом
- дехидратация, когато в организма Ви няма достатъчно течност
- намалено ниво на фосфати или натрий (от кръвни изследвания)
- повишено ниво на кръвната захар (от кръвни изследвания)
- повишен чернодробен пигмент (наречен „билирубин“) в кръвта. Признаците включват пожълтяване на кожата или очите
- възпаление на белите дробове, което може да предизвика затруднение в дишането и може да бъде животозастрашаващо (пневмонит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cotellic

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cotellic

- Активното вещество е кобиметиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа кобиметиниб хемифумарат, еквивалентен на 20 mg кобиметиниб.
- Другите съставки са (вижте точка 2 „Cotellic съдържа лактоза и натрий“):
 - лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат в ядрото на таблетката; и
 - поливинилов алкохол, титанов диоксид, макрогол и талк във филмовото покритие.

Как изглежда Cotellic и какво съдържа опаковката

Cotellic филмирани таблетки са бели, кръгли, с вдлъбнато релефно означение „COB“ от едната страна. Има един вид опаковка: 63 таблетки (3 блистера по 21 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /TTTT}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.