

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cotellic 20 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur kobimetiniba hemifumarāta, kas atbilst 20 mg kobimetiniba (*cobimetinib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 36 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas, apaļas apvalkotās tabletes aptuveni 6,6 mm diametrā ar gravējumu „COB” vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cotellic ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem, kombinācijā ar vemurafenibu, nerezecējamas vai metastātiskas BRAF V600 pozitīvas mutācijas melanomas ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Tikai kvalificēts ārsts, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā, drīkst uzsākt un uzraudzīt ārstēšanu ar Cotellic kombinācijā ar vemurafenibu.

Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem ir jānosaka melanomas BRAF V600 pozitīvas mutācijas statuss, izmantojot apstiprinātu testa metodi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

Ieteicamā Cotellic deva ir 60 mg (3 tabletes pa 20 mg) vienu reizi dienā.

Cotellic lietošanas cikls ir 28 dienas. Katra deva sastāv no trim 20 mg tabletēm (60 mg), kas jālieto 21 dienu pēc kārtas, vienu reizi dienā (1. līdz 21. diena - terapijas periods); kam seko 7 dienu pārtraukums (22. līdz 28. diena - terapijas pārtraukums). Katrs nākamais Cotellic terapijas cikls jāsāk pēc 7 dienu pārtraukuma.

Informāciju par vemurafeniba devām lūdzu skatīt tā zāļu aprakstā (ZA).

## Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Cotellic jāturpina, līdz slimības progresijai vai līdz nepieņemamas toksicitātes attīstībai (skatīt 1. tabulu tālāk tekstā).

## Aizmirstās devas

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, tā ir jālieto ne vēlāk kā 12 stundas pirms nākamās devas lietošanas, saglabājot lietošanas režīmu — vienu reizi dienā.

## Vemšana

Ja pēc Cotellic lietošanas ir vemšana, pacients šajā dienā nedrīkst lietot papildu devu, un noteiktā ārstēšana jāturpina nākamajā dienā.

## Vispārēja devas pielāgošana

Lēmuma pamatā par to, vai samazināt vienu vai abas terapijas devas, jābūt ārsta vērtējumam par zāļu drošumu vai panesamību konkrētam pacientam. Cotellic devas pielāgošana ir neatkarīga no vemurafeniba devas izmaiņām.

Ja devas netiek lietotas toksicitātes dēļ, šīs devas nedrīkst aizstāt. Ja deva tiek samazināta, to vēlāk nedrīkst palielināt.

Zemāk esošajā 1. tabulā ir sniegti vispārēji Cotellic devas pielāgošanas norādījumi.

### 1. tabula. Ieteicamā Cotellic devas pielāgošana

Pakāpe (CTC-AE)*	Ieteicamā Cotellic deva
<b>1. vai 2. pakāpe (panesama)</b>	Nav jāveic devas samazināšana. Uzturēt Cotellic 60 mg devu vienu reizi dienā (3 tabletes)
<b>2. pakāpe (nepanesama) vai 3./4. pakāpe</b>	
1. reize	Pārtraukt ārstēšanu līdz sasniegta ≤ 1. pakāpe, atsākt ārstēšanu ar 40 mg vienu reizi dienā (2 tabletes)
2. reize	Pārtraukt ārstēšanu līdz sasniegta ≤ 1. pakāpe, atsākt ārstēšanu ar 20 mg vienu reizi dienā (1 tablete)
3. reize	Jāapsver pilnīga terapijas pārtraukšana

\* Klīnisko blakusparādību intensitāte ir noteikta pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* — CTC-AE) versija 4.0.

### Devas pielāgošanas ieteikumi hemorāģijas gadījumā

4. pakāpes gadījumi vai galvas smadzeņu hemorāģija: Cotellic lietošana ir jāpārtrauc. Cotellic lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja hemorāģijas gadījums saistīts ar Cotellic.

3. pakāpes gadījumi: Cotellic lietošana ir jāpārtrauc izvērtēšanas laikā, lai izvairītos no iespējama gadījuma paasinājuma. Datu par Cotellic devas pielāgošanas efektivitāti hemorāģijas gadījumā nav. Apsverot Cotellic lietošanas atsākšanu, jāizvērtē klīniskā aina. Ja Cotellic lietošana tiek pārtraukta, klīnisku indikāciju gadījumā vemurafeniba lietošanu var turpināt.

Devas pielāgošanas ieteikumi kreisā kambara disfunkcijas gadījumā.

Ja kardiālie simptomi ir saistīti ar Cotellic un tie nemazinās pēc īslaicīgas terapijas pārtraukšanas, jāizvērtē pilnīga Cotellic terapijas pārtraukšana.

**2. tabula. Ieteicamā Cotellic devas pielāgošana pacientiem ar kreisā kambara izviedes frakcijas (left ventricular ejection fraction - LVEF) samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem**

Pacients	LVEF rādītāji	Ieteicamā Cotellic devas pielāgošana	LVEF rādītāji ar sekojošu terapijas pārtraukšanu	Ieteicamā Cotellic dienas deva
Asimptomātisks	≥ 50 % (vai 40–49 % un < 10 % absolūts samazinājums no sākotnējā)	Turpināt esošo devu	N/A	N/A
	< 40 % (vai 40–49 % un ≥ 10 % absolūts samazinājums no sākotnējā)	Pārtraukt terapiju uz 2 nedēļām	< 10 % absolūts samazinājums no sākotnējā	1. atgadījums: 40 mg
				2. atgadījums: 20 mg
3. atgadījums: pilnīga pārtraukšana				
Simptomātisks	N/A	Pārtraukt terapiju uz 4 nedēļām	Asimptomātika un < 10% absolūts samazinājums no sākotnējā	1. atgadījums: 40 mg
				2. atgadījums: 20 mg
			Asimptomātika un < 40 % (vai ≥ 10 % absolūts samazinājums no sākotnējā)	3. atgadījums: pilnīga pārtraukšana
				Pilnīga pārtraukšana
Simptomātika neatkarīgi no LVEF	Pilnīga pārtraukšana			

N/A = Nav attiecināms

Ja tas ir klīniski indicēts, terapiju ar vemurafenibu var turpināt tad, kad veikta Cotellic devas pielāgošana.

Devas pielāgošanas ieteikumi rbdomiolīzes un kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās gadījumā

*Rbdomiolīze vai simptomātiska KFK līmeņa paaugstināšanās*

Cotellic terapija ir jāpārtrauc. Ja rbdomiolīze vai simptomātiska KFK līmeņa paaugstināšanās neuzlabojas 4 nedēļu laikā, Cotellic lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Ja 4 nedēļu laikā smaguma pakāpe uzlabojas par vismaz vienu pakāpi, klīnisku indikāciju gadījumā Cotellic lietošanu var atsākt, samazinot devu par 20 mg. Pacienti ir stingri jāuzrauga. Terapiju ar vemurafenibu var turpināt tad, kad veikta Cotellic devas pielāgošana.

*Asimptomātiska KFK līmeņa paaugstināšanās*

4. pakāpe: Cotellic lietošana ir jāpārtrauc. Ja 4 nedēļu laikā pēc lietošanas pārtraukšanas KFK līmenis nepazeminās līdz ≤3. pakāpei, Cotellic lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Ja 4 nedēļu laikā KFK stāvoklis uzlabojas līdz ≤3. pakāpei, klīnisku indikāciju gadījumā Cotellic lietošanu var atsākt, samazinot devu

par 20 mg un stingri uzraugot pacientu. Terapiju ar vemurafenibu var turpināt tad, kad veikta Cotellic devas pielāgošana.

≤3. pakāpe: Ja nav konstatēta rabdomiolīze, Cotellic devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### Cotellic devas pielāgošanas ieteikumi, ja lieto kopā ar vemurafenibu

##### *Aknu laboratoriskās novirzes*

1. un 2. pakāpes aknu laboratoriskās novirzes gadījumā, Cotellic un vemurafeniba terapija jāturpina noteiktajā devā.

3. pakāpe: Cotellic terapija jāturpina noteiktajā devā. Vemurafeniba devu var samazināt atbilstoši klīniskajai ainai. Lūdzu skatīt vemurafeniba ZA.

4. pakāpe:

Cotellic un vemurafeniba terapija jāpārtrauc. Ja aknu laboratoriskās novirzes 4 nedēļu laikā uzlabojas līdz ≤ 1 pakāpei, Cotellic terapiju var atsākt ar 20 mg samazinātu devu un vemurafeniba devu atbilstoši klīniskajai ainai, kā norādīts vemurafeniba ZA.

Terapija ar Cotellic un vemurafenibu jāpārtrauc, ja aknu laboratoriskās novirzes neuzlabojas līdz ≤ 1 pakāpei 4 nedēļu laikā vai, ja 4. pakāpes aknu laboratoriskās novirzes atkārtojas pēc sākotnējas normalizēšanās.

##### *Fotosensitivitāte*

≤ 2. pakāpes (panesama) fotosensitivitātes gadījumā jāveic atbalstoša aprūpe.

2. pakāpes (nepanesama) vai ≥ 3. pakāpes fotosensitivitāte: Cotellic un vemurafeniba terapija jāpārtrauc līdz sasniegta ≤ 1. pakāpe. Ārstēšanu var atsākt, nemainot Cotellic devas. Vemurafeniba deva jāsamazina atbilstoši klīniskajai ainai, lūdzu, skatiet papildu informāciju vemurafeniba ZA.

##### *Izsitumi*

Izsitumi var rasties Cotellic vai vemurafeniba terapijas dēļ. Cotellic un/vai vemurafeniba terapija uz laiku jāpārtrauc un/vai jāsamazina deva, ņemot vērā klīniskās indikācijas. Papildus tam:

≤ 2. pakāpes (panesama) izsitumu gadījumā jāveic atbalstoša aprūpe. Cotellic lietošanu var turpināt nemainot tā devu.

2. pakāpes (nepanesama) vai ≥ 3. pakāpes aknes veida izsitumi: sekojiet vispārējiem Cotellic devas pielāgošanas ieteikumiem 1. tabulā. Vemurafeniba devas lietošanu var turpināt pēc Cotellic devas pielāgošanas (ja ir klīniski indicēts).

2. pakāpes (nepanesama) vai ≥ 3. pakāpes neaknes veida vai makulopapulozi izsitumi: Cotellic devas lietošanu, ja ir klīniski indicēts, var turpināt bez izmaiņām. Vemurafeniba terapiju var uz laiku pārtraukt un/vai samazināt devu, lūdzu, papildu informāciju skatiet vemurafeniba ZA.

##### *QT intervāla pagarināšanās*

Ja ārstēšanas laikā QT<sub>c</sub> intervāls pārsniedz 500 ms, par vemurafeniba devas pielāgošanu lūdzu skatīt vemurafeniba zāļu aprakstu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Cotellic devas pielāgošana nav nepieciešama, ja tas tiek lietots kombinācijā ar vemurafenibu.

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki pacienti*

Pacientiem  $\geq 65$  gadiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ir ierobežoti dati par Cotellic lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tāpēc nevar izslēgt zāļu efektu. Cotellic jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteikta. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt palielināta nesaistītā kobimetiniba koncentrācija plazmā salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Cotellic lietotājiem iespējamas novirzes aknu laboratoriskos izmeklējumos, tādēļ pacientiem ar jebkādiem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Pacienti, kuri nav baltās rases pārstāvji*

Cotellic drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kuri nav baltās rases pārstāvji, līdz šim nav pierādīta.

### *Pediātriskā populācija*

Cotellic drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Cotellic paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas uzdzertot ūdeni. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms uzsākt Cotellic lietošanu kombinācijā ar vemurafenību, pacientam ir jābūt noteiktam melanomas BRAF V600 pozitīvas mutācijas statusam, izmantojot apstiprinātu testa metodi.

### Cotellic kombinācijā ar vemurafenību pacientiem, kuriem slimība progresējusi, iepriekš lietojot BRAF inhibitoru.

Ir maz datu par pacientiem, kuri lieto Cotellic un vemurafenība kombināciju un kuriem slimība progresējusi, iepriekš lietojot BRAF inhibitoru. Šie dati liecina, ka šiem pacientiem kombinētās terapijas efektivitāte būs mazāka (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem, kuriem slimība progresējusi, iepriekš lietojot BRAF inhibitoru, pirms kombinētās terapijas sākšanas jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Zāļu lietošanas secība pēc slimības progresēšanas, lietojot BRAF inhibitora terapiju, nav noskaidrota.

## Cotellic kombinācijā ar vemurafenibu pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs

Cotellic un vemurafeniba kombinācijas drošums un efektivitāte pacientiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kas metastazējusies galvas smadzenēs, nav vērtēta. Kobimetiniba intrakraniālā aktivitāte pašlaik nav zināma (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

### Hemorāģija

Var sākties asiņošana, tai skaitā var būt smagi hemorāģijas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar asiņošanas papildu riska faktoriem, piemēram, metastāzēm galvas smadzenēs, un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, kas paaugstina asiņošanas risku (tai skaitā antiagregantus vai antikoagulantus), jāievēro piesardzība. Informāciju par devas pielāgošanu hemorāģijas gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

### Seroza retinopātija

Serozā retinopātija (šķidrums uzkrāšanās tīklenē) ir novērota pacientiem, kuri lietoja MEK inhibitorus, tostarp Cotellic (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu tika ziņots par horioretinopātiju vai tīklenes atslāņošanu.

Mediānais laiks serozās retinopātijas slimības sākumam bija 1 mēnesis (diapazons 0–9 mēneši). Vairums novēroto gadījumu klīniskajos pētījumos pēc devas pārtraukšanas vai samazināšanas tika atrisināti, vai bija uzlabošanās līdz asimptomātiskai 1. pakāpei.

Katrā apmeklējumā pacienti jākontrolē vai nerodas jauni redzes traucējumi vai nepasliktinās esoši redzes traucējumu simptomi. Ja diagnosticē jaunus redzes traucējumus vai esošu redzes traucējumu pasliktināšanos, ieteicama oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta serozā retinopātija, Cotellic ārstēšana jāpārtrauc līdz redze uzlabojas līdz  $\leq 1$ . pakāpei. Serozo retinopātiju var novērst ar terapijas pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai pilnībā pārtraucot terapiju (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

### Kreisā kambara disfunkcija

Pacientiem, kuri lietoja Cotellic, ir ziņots par LVEF samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mediānais laiks līdz sākotnējiem simptomiem bija 4 mēneši (1–13 mēneši).

Lai noteiktu sākotnējos rādītājus, LVEF ir jāizvērtē pirms terapijas uzsākšanas, pēc pirmā ārstēšanas mēneša un pēc tam vismaz ik pēc 3 mēnešiem vai atbilstoši klīniskajām indikācijām līdz terapijas pārtraukšanai. LVEF samazināšanās no sākotnējiem rādītājiem var novērst ar terapijas pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai pilnībā pārtraucot terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, kuri atsāk ārstēšanu ar Cotellic samazinātu devu, jāveic LVEF izmeklēšana aptuveni pēc 2 nedēļām, 4 nedēļām, 10 nedēļām un 16 nedēļām, un tālāk atbilstoši klīniskai nepieciešamībai.

Pacienti ar sākotnējiem LVEF rādītājiem zem normas apakšējās robežas (*institutional lower limit of normal* – LLN) vai zem 50 %, nav pētīti.

### Aknu laboratoriskās novirzes

Aknu laboratoriskās novirzes var rasties, ja Cotellic tiek lietots kombinācijā ar vemurafenibu, kā arī lietojot tikai vemurafenibu (lūdzu skatīt vemurafeniba zāļu aprakstu).

Aknu laboratoriskās novirzes, īpaši palielināta alanīna aminotransferāze (ALAT), aspartāta aminotransferāze (ASAT) un sārmainā fosfatāze (*Alkaline Phosphatase* - ALP), tika novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar Cotellic kombinācijā ar vemurafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi jākontrolē nosakot aknu funkciju laboratoriskos rādītājus pirms kombinētas ārstēšanas uzsākšanas un reizi mēnesī, tās laikā vai biežāk, ja tas ir klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

3. pakāpes aknu funkciju laboratorisko rādītāju kontrolēšanai var uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar vemurafenibu vai samazināt vemurafeniba devu. 4. pakāpes izmainītu aknu laboratorisko rādītāju koriģē ar Cotellic un vemurafeniba terapijas pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai pilnīgu terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Rabdomiolīze un KFK līmeņa paaugstināšanās

Saņēmti ziņojumi par rabdomiolīzi pacientiem, kuri lietoja Cotellic (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja diagnosticēta rabdomiolīze, Cotellic lietošana ir jāpārtrauc. KFK līmenis un citi simptomi jākontrolē līdz situācijas atrisinājumam. Atkarībā no rabdomiolīzes smaguma var būt jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, arī novēroja 3. un 4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanos, tai skaitā asimptomātisku, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laika mediāna līdz pirmreizējam 3. vai 4. pakāpes KFK līmeņa paaugstinājumam bija 16 dienas (diapazons: 11 dienas līdz 10 mēneši); laika mediāna līdz pilnīgam atrisinājumam bija 16 dienas (diapazons: 2 dienas līdz 15 mēneši).

Lai noteiktu sākotnējos rādītājus, pirms terapijas sākšanas jānosaka KFK un kreatinīna līmenis serumā; terapijas laikā rādītāju noteikšana jāturpina vienreiz mēnesī vai klīnisku indikāciju gadījumā. Ja KFK līmenis serumā ir paaugstināts, jāpārbauda rabdomiolīzes pazīmes un simptomi vai citi cēloņi. Atkarībā no simptomu smaguma vai KFK paaugstināšanās līmeņa var būt jāpārtrauc terapija uz laiku, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Caureja

Ar Cotellic ārstētajiem pacientiem ir ziņots par būtisku  $\geq 3$ . pakāpes caureju. Caureja jāārstē ar līdzekļiem pret caureju un atbalsta terapiju. Ja  $\geq 3$ . pakāpes caureja rodas, neraugoties uz atbalsta terapiju, Cotellic un vemurafeniba lietošana jāatliek, līdz caureja ir samazinājusies līdz  $\leq 1$ . pakāpei. Ja  $\geq 3$ . pakāpes caureja rodas atkārtoti, ir jāsamazina Cotellic un vemurafeniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Laktozes nepanesība

Šīs zāles satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, iedzimtu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, jākonsultējas ar savu ārstu un jāapsver, vai ieguvums atsver individuālo risku.

#### Mijiedarbība ar zālēm: CYP3A inhibitori

Cotellic terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas stipru CYP3A inhibitoru lietošanas. Ja vienlaikus ar Cotellic tiek lietots mērens CYP3A inhibitors, jāievēro piesardzība. Ja no vienlaicīgas stipra vai mērena CYP3A inhibitora lietošanas izvairīties nav iespējams, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz drošumu un, ja klīniski indicēts, jāpielāgo zāļu deva (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).



## QT intervāla pagarināšanās

Ja ārstēšanas laikā QTc intervāls pārsniedz 500 ms, par vemurafeniba devas pielāgošanu lūdzu skatīt vemurafeniba zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktu.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Citu zāļu ietekme uz kobimetinību

#### *CYP3A inhibitori*

Kobimetinību metabolizē CYP3A, un klīniski veselīgiem brīvprātīgajiem stipra CYP3A inhibitora (itakonazola) klātbūtnē kobimetinība AUC palielinājās aptuveni septiņas reizes. Slimniekiem šī mijiedarbība varētu būt mazāk intensīva.

*Stipri CYP3A inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu):* kobimetinība terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas stipru CYP3A inhibitoru lietošanas. Stipri CYP3A inhibitori ir, piemēram, ritonavīrs, kobicistats, telaprevīrs, lopinavīrs, itakonazols, vorikonazols, klaritromicīns, telitromicīns, posakonazols, nefazodons un greipfrūta sulu, taču šis saraksts nav pilnīgs. Ja no vienlaicīgas stipra CYP3A inhibitora lietošanas izvairīties nav iespējams, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz drošumu. Ja ir paredzēta īslaicīga (ne vairāk par 7 dienām) stipru CYP3A inhibitoru lietošana, jāapsver iespēja inhibitora lietošanas laikā pārtraukt kobimetinība lietošanu.

*Mēreni CYP3A inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu):* ja kobimetinibs tiek lietots vienlaikus ar mēreniem CYP3A inhibitoriem, jāievēro piesardzība. Mēreni CYP3A inhibitori ir, piemēram, amiodarons, eritromicīns, flukonazols, mikonazols, diltiazems, verapamils, delavirdīns, amprenavīrs, fosamprenavīrs un imatinibs, taču šis saraksts nav izsmelošs. Ja kobimetinibs tiek lietots vienlaikus ar mērenu CYP3A inhibitoru, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz drošumu.

*Vāji CYP3A inhibitori:* kobimetinību var lietot vienlaikus ar vājiem CYP3A inhibitoriem, nepielāgojot devas.

#### *CYP3A induktori*

Vienlaicīga kobimetinība lietošana ar stipriem CYP3A induktoriem klīniskā pētījumā netika vērtēta, tomēr ir iespējama kobimetinība iedarbības samazināšanās. Tādēļ jāizvairās no vidēji stipru un stipru CYP3A induktoru vienlaicīgas lietošanas (piemēram, karbamazepīns, rifampicīns, fenitoīns un asinszāle). Jāapsver alternatīvi līdzekļi ar vai bez minimālas CYP3A inducēšanas. Ņemot vērā, ka kobimetinība koncentrācija, lietojot to vienlaikus ar vidēji stipriem CYP3A induktoriem, visticamāk, tiks ievērojami samazināta, var tikt apdraudēta pacienta terapijas efektivitāte.

#### *P-glikoproteīna inhibitori*

Kobimetinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Vienlaicīga P-gp inhibitoru, piemēram, ciklosporīna un verapamila lietošana, var potenciāli palielināt kobimetinība koncentrāciju plazmā.

### Kobimetinība ietekme uz citām zālēm

#### *CYP3A un CYP2D6 substrāti*

Klīniskā zāļu mijiedarbības (*drug-drug interaction* - DDI) pētījumā vēža pacientiem tika pierādīts, ka kobimetinība klātbūtnē midazolāma (jutīgs CYP3A substrāts) un dekstrometorfānu (jutīgs CYP2D6 substrāts) koncentrācija plazmā netika izmainīta.

### *CYP1A2 substrāti*

*In vitro* kobimetinibs ir potenciāls CYP1A2 induktors un tāpēc var samazināt tā enzīma substrātu iedarbību, piem., teofilīna iedarbību. Nav veikti DDI pētījumi, lai novērtētu šīs atrades klīnisko nozīmi.

### *BCRP substrāti*

*In vitro* novērots, ka kobimetinibs ir vidēji stiprs BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) inhibitors. Nav veikti klīniskie DDI pētījumi, lai apstiprinātu šos novērojumu, un klīniski nevar izslēgt BCRP inhibīciju zarnās.

### Citi pretvēža līdzekļi

#### *Vemurafenibs*

Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību starp kobimetinibu un vemurafenibu pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu, tāpēc devu pielāgošana nav nepieciešama.

### Kobimetiniba ietekme uz zāļu transporta sistēmu

*In vitro* pētījumi liecina, ka kobimetinibs nav OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 aknu substrātu transportieris, tomēr vāji inhibē šos transportierus. Šo apgalvojumu klīniskā nozīme nav pētīta.

### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Cotellic terapijas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto divas efektīvas kontracepcijas metodes – prezervatīvs vai cita barjermetode (ar spermicīdu, ja tāda pieejama).

### Grūtniecība

Nav datu par Cotellic lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši embrioletalitāti un augļa lielos asinsvadus un galvaskausa krogļības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cotellic nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējams ieguvums mātei neatsver iespējamo radīto risku auglim.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kobimetinibs izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt jaundzimušajiem/ zīdaiņiem radīto risku. Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt Cotellic terapiju, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un terapijas ieguvumu sievietei.

### Fertilitāte

Nav datu cilvēkiem par kobimetiniba iedarbību. Fertilitātes pētījumi dzīvniekiem nav veikti, taču tika novērota nelabvēlīga ietekme uz reproduktīvo orgānu sistēmu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskā nozīme nav zināma.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cotellic maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar kobimetinibu, ziņots par redzes traucējumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacienti ieteicams nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, ja izjūt redzes traucējumus vai jebkuras citas blakusparādības, kas var ietekmēt viņu spējas.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Cotellic drošums kombinācijā ar vemurafenibu tika vērtēts pētījumā GO28141, 247pacientiem ar progresējošu BRAF V600 pozitīvas mutācijas melanomu. Mediānais laiks, līdz parādījās pirmās  $\geq 3$ . pakāpes blakusparādības, Cotellic un vemurafeniba grupā bija 0,6 mēneši, salīdzinot ar 0,8 mēneši placebo un vemurafeniba grupā.

Cotellic drošums kombinācijā ar vemurafenibu tika vērtēts pētījumā NO25395, 129 pacientiem ar progresējošu BRAF V600 pozitīvas mutācijas melanomu. Drošības profils pētījumā NO25395 bija līdzīgs tam, kādu novēroja GO28141 pētījumā.

Pētījumā GO28141 visbiežākās zāļu blakusparādības (ZBP) ( $> 20\%$ ), novērotas ar biežāku sastopamību grupā, kurā lietoja Cotellic kopā ar vemurafenibu, bija caureja, izsitumi, slikta dūša, drudzis, fotosensitivitātes reakcijas, alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs un vemšana. Visbiežākās zāļu blakusparādības ( $> 20\%$ ), novērotas ar biežāku sastopamību grupā, kurā lietoja placebo kopā ar vemurafenibu, bija artralģija, alopecija un hiperkeratoze. Abās grupās ar vienādu sastopamības biežumu tika novērots nogurums.

Visu, ar vemurafeniba terapiju saistīto, nevēlamo zāļu blakusparādību aprakstu lūdzu skatīt vemurafeniba zāļu aprakstā.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

ZBP pamatojas uz daudzcentru, randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta, III fāzes pētījuma (GO28141) rezultātiem, kur tika izvērtēts Cotellic drošums un efektivitāte, lietojot to kombinācijā ar vemurafenibu, salīdzinot ar vemurafeniba monoterapiju pacientiem ar iepriekš neārstētu BRAF V600 pozitīvas mutācijas nerezecējamu lokāli progresējošu (IIIc stadijā) vai metastātisku melanomu (IV stadijā).

ZBP sastopamības biežumi pamatojas uz drošuma analīzi pacientiem, kuri ārstēti ar kobimetinibu kombinācijā ar vemurafenibu, ar novērošanas laika mediānu 11,2 mēneši (datu apkopošanas noslēguma datums bija 2014. gada 19. septembris).

ZBP, par kurām ziņots, ārstējot pacientus ar melanomu, ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un smaguma pakāpei. Sastopamības biežuma klasifikācija tiek noteikta lietojot šādu shēmu:

ļoti bieži  $\geq 1/10$ ;

bieži  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ;

retāk  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ;

reti  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ;

ļoti reti  $< 1/10\ 000$ .

3. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas saistītas ar Cotellic lietošanu. Katrā sastopamības biežuma grupā ZBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un tika ziņotas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* -NCI-CTCAE) versijai 4.0 (vispārējie toksicitātes kritērijs) toksicitātes noteikšanai pētījumā GO28141.

**3. tabula. Zāļu blakusparādības, kas radušās ar Cotellie kombinācijā ar vemurafenibu ārstētiem pacientiem pētījumā GO28141<sup>^</sup>**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>		Bazālo šūnu karcinoma, ādas plakanšūnu vēzis**, keratoakantoma**	
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Anēmija		
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		Dehidratācija, hipofosfatēmija, hiponatriēmiju, hiperglikēmija	
<b>Acu bojājumi</b>	Serozā retinopātija <sup>a</sup> , neskaidra redze	Redzes traucējumi	
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Hipertensija, hemorāģija*		
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		Pneimonija	
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Caureja, slikta dūša, vemšana		
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Fotosensitivitātes reakcija <sup>b</sup> , izsitumi, makulopapulāri izsitumi, aknes veida dermatīts, hiperkeratoze**		
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>	Drudzis, drebuļi		
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			Rabdomiolīze***

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
<b>Izmeklējumi</b>	Paaugstināts KFK līmenis, paaugstināts ASAT, ALAT līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis asinīs, paaugstināts ALP līmenis asinīs.	Samazināta izsviedes frakcija, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	

<sup>^</sup> Datu apkopošanas noslēguma datums bija 2014. gada 19. septembris.

\* Lūdzu, skatīt rindkopu „*Hemorāģija*” sadaļā „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

\*\* Lūdzu, skatīt rindkopu „*Ādas plakanšūnu karcinomas, keratoakantomas un hiperkeratoze*” sadaļā „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

\*\*\* Lūdzu, skatīt rindkopu “*Rabdomiolīze*” sadaļā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

<sup>a</sup> Ietver gan horioretinopātijas, gan tīklenes atslāņošanās gadījumus, kas liecina par serozu retinopātiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<sup>b</sup> Apvienotais skaits ietver ziņojumus par fotosensitivitātes reakciju, saules apdegumu, saules dermatītu, aktīnisku elastozi.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Hemorāģija*

Hemorāģijas gadījumi biežāk ziņoti grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu nekā grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (visu veidu un pakāpju 13 %, salīdzinot ar 7 %). Laika mediāna līdz pirmajam notikumam grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, bija 6,1 mēnesis.

Vairums gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes un bez nopietnām sekām. Vairums gadījumu izzuda bez Cotellic devas pielāgošanas. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagiem hemorāģijas gadījumiem (tai skaitā intrakraniālā un kuņģa-zarnu trakta asiņošana). Vienlaicīga lietošana ar antiagregantiem vai antikoagulantiem var paaugstināt hemorāģijas risku. Hemorāģijas gadījumā, jāārstē ņemot vērā klīniskās indikācijas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Rabdomiolīze*

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par rabdomiolīzi. Rabdomiolīzes pazīmju un simptomu gadījumā nepieciešama atbilstoša klīniska izvērtēšana un, ja nepieciešams, ārstēšana, kā arī Cotellic devas pielāgošana vai lietošanas pārtraukšana atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Fotosensitivitātes reakcijas*

Fotosensitivitātes reakcijas ar lielāku sastopamības biežumu tika novērotas grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinot ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (47 % salīdzinājumā ar 35 %). Vairums gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes,  $\geq 3$ . pakāpes gadījumu bija 4 % pacientu grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinot ar 0 % grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu.

Nebija būtiskas tendences, kas attiecas uz 3. pakāpes simptomu parādīšanās laiku.  $\geq 3$ . pakāpes fotosensitivitātes reakcijas, ko novēroja grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, tika ārstētas ar primāri topiskām zālēm, vienlaikus veicot gan kobimetiniba, gan vemurafeniba terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Netika novērota fototoksicitāte, lietojot Cotellic monoterapijā.

### *Ādas plakanšūnu karcinomas, keratoakantomas un hiperkeratoze*

Ādas plakanšūnu karcinomas gadījumi ar mazāku sastopamības biežumu tika ziņoti grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinot ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (visas pakāpes: 3 % salīdzinājumā ar 13 %). Keratoakantomas gadījumi ar mazāku sastopamības biežumu tika ziņoti grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinot ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (visas pakāpes: 2 % salīdzinājumā ar 9 %). Hiperkeratozes gadījumi ar mazāku sastopamības biežumu tika ziņoti grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinot ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (visas pakāpes: 11 % salīdzinājumā ar 30 %).

### *Serozā retinopātija*

Serozās retinopātijas gadījumi ir ziņoti ar Cotellic ārstētiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ziņots par jauniem redzes traucējumiem vai esošu redzes traucējumu pasliktināšanos, ieteicama acu pārbaude. Serozo retinopātiju var novērst ar ārstēšanas pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

### *Kreisā kambara disfunkcija*

Par LVEF samazinājumu no sākotnējā rādītāja ir ziņots pacientiem, kuri saņem Cotellic (skatīt 4.4. apakšpunktu). LVEF ir jāizvērtē pirms ārstēšanas uzsākšanas, nosakot sākotnējos rādītājus, pēc pirmā ārstēšanas mēneša un tad vismaz ik pēc 3 mēnešiem vai atbilstoši klīniskajām indikācijām līdz terapijas pārtraukšanai. LVEF samazinājumu no sākotnējā rādītāja var novērst ar ārstēšanas pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Laboratoriskās novirzes*

#### *Aknu laboratoriskās novirzes*

Aknu laboratoriskās novirzes, īpaši ALAT, ASAT, un ALP rādītājos, tika novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar Cotellic kombinācijā ar vemurafenibu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu laboratoriskie izmeklējumi jākontrolē pirms kombinētās ārstēšanas uzsākšanas un reizi mēnesī ārstēšanas laikā vai biežāk, ja ir klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*

Pētījumā GO28141 novēroja asimptomātisku kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos asinīs ar augstu sastopamību grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinājumā ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Novērots viens rābdomiolīzes gadījums katrā no ārstēšanas grupām ar vienlaicīgu kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos asinīs.

4. tabulā attēloti visu pakāpju un 3.–4. pakāpes aknu laboratorisko rādītāju novirzes un paaugstinātas kreatīnfosfokināzes biežums.

**4. tabula. Aknu funkcionālie un citi laboratoriskie izmeklējumi, kas novēroti III fāzes GO2814 pētījumā**

Laboratorisko datu novirzes	Kobimetinibs kopā ar vemurafenibu (n = 247) (%)		Placebo kopā ar vemurafenibu (n = 246) (%)	
	Visas pakāpes	3.–4. pakāpe	Visas pakāpes	3.–4. pakāpe
<b>Aknu funkcionālie testi</b>				
Paaugstināta ALP	69	7	55	3
Paaugstināta ALAT	67	11	54	5
Paaugstināta ASAT	71	7	43	2
Paaugstināta GGT	62	20	59	17
Paaugstināts asins bilirubīns	33	2	43	1
<b>Citas laboratoriskās novirzes</b>				
Paaugstināts asins CPK	70	12	14	< 1

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

3. fāzes pētījumā par Cotellic un vemurafeniba kombinācijas lietošanu pacientiem ar neoperējamu vai metastātisku melanomu (n = 247) 183 pacienti (74 %) bija vecumā līdz 65 gadiem, 44 pacienti (18 %) bija vecumā no 65 līdz 74 gadiem, 16 pacienti (6 %) bija vecumā no 75 līdz 84 gadiem, un četri pacienti (2 %) bija vismaz 85 gadus veci. To pacientu procentuālais daudzums, kuriem tika novērotas nevēlamas blakusparādības (BP), vecumā līdz 65 gadiem un vecumā no 65 gadiem bija līdzīgs. Būtisku nevēlamu blakusparādību un tādu blakusparādību, kuru rezultātā tika pārtraukta kobimetiniba lietošana, rašanās iespēja pacientiem vecumā no 65 gadiem bija lielāka nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

*Nieru darbības traucējumi*

Farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas lieto Cotellic, dati ir ierobežoti. Cotellic jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos nav novēroti pārdozēšanas gadījumi cilvēkiem. Gadījumā, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, kobimetiniba lietošana jāpārtrauc, un jānodrošina atbalstoša terapija. Kobimetiniba pārdozēšanas gadījumā nav pieejama speciāla pretinde.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XE38

#### Darbības mehānisms

Kobimetinibs ir atgriezenisks, selektīvs, allosterisks, iekšķīgi lietojams inhibitors, kas bloķē mitogēni aktivētās proteīnkināzes (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK) signālceļu, iedarbojoties uz mitogēni aktivētās ekstracelulāro signālu regulējošās kināzes (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*-MEK)1 un MEK 2, kas rada ekstracelulāro signālu saistītās kināzes (*extracellular signal-related kinase* ERK) 1 un ERK 2 fosforilēšanas inhibīciju. Tādejādi kobimetinibs bloķē MAPK signālceļa ierosināto šūnu proliferāciju, inhibējot MEK1/2 signalizācijas mezglu.

Preklīniskajos modeļos, kobimetiniba un vemurafeniba kombinācija pierādīja, ka, vienlaicīgi iedarbojoties uz pārveidotām BRAF V600 olbaltumvielām un MEK olbaltumvielām melanomas šūnās, abu produktu kombinācija inhibē MAPK signālceļa reaktivizēšanu caur MEK1/2, izraisot spēcīgāku intracelulārās signalizācijas inhibīciju un samazinātu audzēja šūnu proliferāciju.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Nav datu par Cotellic lietošanas drošumu vai efektivitāti kombinācijā ar vemurafenibu pacientiem ar neārstētām metastāzēm centrālajā nervu sistēmā, kā arī pacientiem ar neādas ļaundabīgu melanomu.

#### *Pētījums GO28141 (coBRIM)*

Pētījums GO28141 ir daudzcentru, randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts III fāzes pētījums, lai novērtētu Cotellic drošumu un efektivitāti kombinācijā ar vemurafenibu, salīdzinot ar vemurafenibu kombinācijā ar placebo, iepriekš neārstētiem pacientiem ar BRAF V600 pozitīvas mutācijas nerezecējamu lokāli progresējošu (IIIc stadija) vai metastātisku melanomu (IV stadija).

GO28141 pētījumā bija iekļauti tikai pacienti, kuriem vispārējais veselības stāvokļa novērtējums saskaņā ar ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skalu bija 0 un 1. Pacienti, kuriem vispārējais veselības stāvokļa novērtējums saskaņā ar ECOG skalu bija 2 vai lielāks, pētījumā netika iekļauti.

Pēc BRAF V600 mutācijas noteikšanas, izmantojot cobas® 4800 BRAF V600 mutāciju testu, 495 iepriekš neārstēti pacienti ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku melanomu tika randomizēti, lai saņemtu:

- Placebo vienu reizi dienā no 1. –21. dienai katrā 28 dienu ārstēšanas ciklā un 960 mg vemurafeniba divas reizes dienā no 1. –28. dienai, vai
- Cotellic 60 mg vienu reizi dienā no 1.–21. dienai katrā 28 dienu ārstēšanas ciklā un 960 mg vemurafeniba divas reizes dienā no 1.–28. dienai.

Primārais mērķa kritērijs, kuru izvērtēja pētnieki (*investigator* -INV), bija dzīvildze bez progresijas (*progression-free survival* -PFS). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (*overall survival* -OS), objektīvu atbildes reakciju, atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* -DoR) kuru izvērtēja INV, un PFS, kurus izvērtēja neatkarīga vērtēšanas komisija (*independent review committee* -IRC).

Galvenie izejas stāvokļa raksturlielumi bija: 58 % no pacientiem bija vīrieši, vidējais vecums bija 55 gadi (diapazonā no 23–88 gadiem), 60 % bija ar metastātisku melanomu M1c stadijā, un pacientu proporcija ar paaugstinātu laktātdehidrogenāzes līmeni (LDH) bija 46,3 % grupā, kurā lietoja kobimetinibu kopā ar vemurafenibu un 43,0 % grupā, kurā lietoja placebo kopā ar vemurafenibu.



Pētījumā GO28141 bija iekļauti 89 pacienti vecumā no 65 līdz 74 gadiem (18.1%), 38 pacienti vecumā no 75 līdz 84 gadiem (7.7%) un 5 pacienti (1.0%) vecāki par 85 gadiem.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

**5.tabula. GO28141 (coBRIM) pētījuma efektivitātes rezultāti**

	<b>Cotellic kopā ar vemurafenibu N=247</b>	<b>Placebo kopā ar vemurafenibu N=248</b>
<b><u>Primārais mērķa kritērijs<sup>a</sup></u></b>		
<b>Dzīvildze bez progresijas (PFS)</b>		
Mediānais (mēneši) (95 % TI)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Riska attiecība (95 % TI) <sup>b</sup>	0,58 (0,46; 0,72)	
<b><u>Galvenie sekundārie mērķa kritēriji<sup>a,f</sup></u></b>		
<b>Kopējā dzīvildze (OS)<sup>g</sup></b>		
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	22,3 (20,3; NV)	17,4 (15,0; 19,8)
Riska attiecība (95 % TI) <sup>b</sup>	0,70 (95% TI: 0,55; 0,90) (p-vērtība = 0,0050 <sup>e</sup> )	
<b>Objektīva atbildes reakcija (Objective response rate ORR)</b>	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95 % TI) ORR <sup>c</sup>	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Atšķirība ORR % (95% TI) <sup>d</sup>	19,6 (11,0; 28,3)	
<b>Labākā kopējā atbildes reakcija</b>		
Pilnīga atbildes reakcija	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Daļēja atbildes reakcija	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabila slimība	44 (17,8%)	92 (37,1%)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DoR)</b>		
Mediānais DoR (mēneši) (95 % TI) mediāni	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NV = nav vērtējami.

<sup>a</sup> Izvērtēti un pētnieka (INV) apstiprināti, izmantojot RECIST v1.1.

<sup>b</sup> Stratificēta analīze pēc ģeogrāfiskā reģiona un metastāžu klasifikācijas (slimības stadija).

<sup>c</sup> Izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

<sup>d</sup> Izmantojot *Hauck-Anderson* metodi.

<sup>e</sup> OS p-vērtība (0,0050) pārsniedza iepriekš definēto robežu (p vērtība <0,0499).

<sup>f</sup> Datu apkopošanas noslēguma datums atjaunotajai PFS analīzei un sekundārajiem mērķa kritērijiem ORR, labākajai kopējai atbildes reakcijai un DoR ir 2015. gada 16. janvāris. Novērtēšanas laika mediāna bija 14,2 mēneši.

<sup>g</sup> Datu apkopošanas noslēguma datums galīgai OS analīzei ir 2015. gada 28. augusts un novērošanas laika mediāna bija 18,5 mēneši.

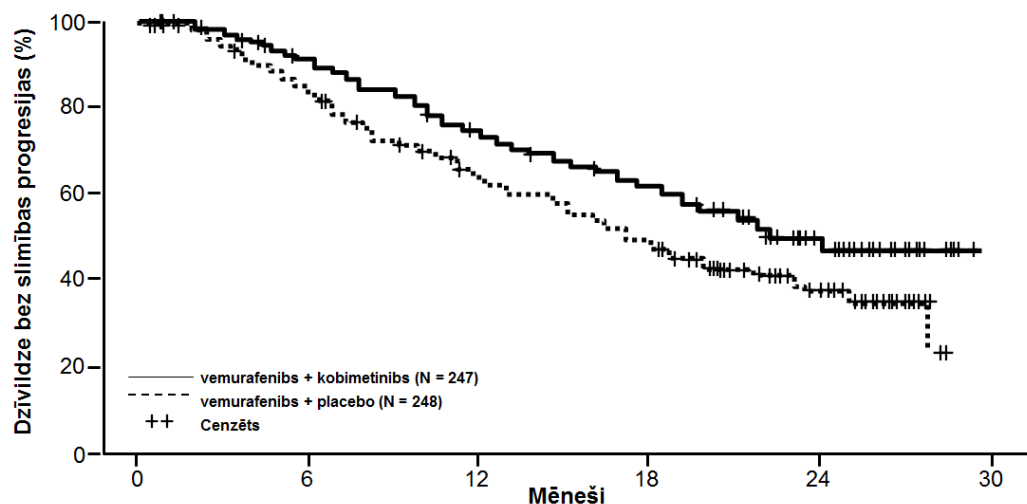
GO28141 pētījuma primāro analīzi veica datu apkopošanas beigu datumā – 2014. gada 9. maijā. Pacienti, kuri bija iedalīti grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, novēroja nozīmīgu primārā mērķa kritērija – pētnieka vērtēto PFS – uzlabošanas salīdzinājumā ar grupu, kurā lietoja placebo kopā ar vemurafenibu (HR 0,51 (0,39; 0,68); p vērtība <0,0001).

Pētnieka vērtētās PFS mediāna grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, bija 9,9 mēneši salīdzinot ar 6,2 mēnešiem grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu. Neatkarīga PFS pārskata mediāna grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, bija 11,3 mēneši, salīdzinot ar 6,0 mēnešiem grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (HR 0,60 (0,45; 0,79); p vērtība = 0,0003). Objektīvais atbildes reakcijas biežums (*objective response rate* -ORR) grupā, kurā Cotellic

lietoja kopā ar vemurafenibu, bija 67,6%, salīdzinot ar 44,8% grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu. ORR atšķirība bija 22,9 % (p vērtība <0,0001).

GO28141 pētījuma galīgo OS analīzi veica datu apkopošanas beigu datumā – 2015. gada 28. augustā. Nozīmīgu OS uzlabošanu novēroja pacientiem, kuri bija iedalīti Cotellic kopā ar vemurafenibu grupā, salīdzinot ar pacientiem placebo kopā ar vemurafenibu grupā (1. attēls). 1 gada (75%) un 2 gadu (48%) OS rādītāji Cotellic kopā ar vemurafenibu grupā bija lielākie nekā placebo kopā ar vemurafenibu grupā (attiecīgi 64% un 38%).

1. attēls. Galīgās kopējās dzīvildzes Kaplana Meijera liknes – ārstēt paredzēto pacientu populācija (noslēguma datums 2015. gada 28. augusts)



Riskam pakļauto pacientu skaits

	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14
vemurafenibs + kobimetinibs	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14
vemurafenibs + placebo	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11

2. attēls. Galīgās kopējās dzīvildzes apakšgrupu analīzes riska attiecību ticamības intervālu diagramma - ārstēt paredzētā pētījuma populācija (noslēguma datums 2015. gada 28. augusts)

Sākotnējie riska faktori	N	placebo + vemurafenibs n=248		Mediāni Gadījumi (mēneši)	kobimetinibs + vemurafenibs n=247		Mediāni Gadījumi (mēneši)	HR	95% Wald TI	kobimetinibs + vemurafenibs labāk	placebo + vemurafenibs labāk
		n	Gadījumi		n	Gadījumi					
Visi pacienti*	495	248	141	17.4	247	114	22.3	0.70	(0.54-0.89)		
Slimības stadija											
IIC	34	13	6	19.1	21	4	NV	0.29	(0.08-1.03)		
M1A	80	40	9	NV	40	8	NV	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)		
Slimības stadija (IIC/M1a/M1b, vai M1c)	299	153	106	14.8	146	80	18.9	0.65	(0.48-0.87)		
Nerecenzējams IIC/M1A/M1B stadija	196	95	35	NV	101	34	NV	0.83	(0.52-1.33)		
Vecuma grupa (gadi)											
<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)		
Rase											
Baltā rase	462	235	135	17.4	227	104	22.8	0.68	(0.53-0.88)		
Cita rase	33	13	6	NV	20	10	22.3	1.00	(0.36-2.76)		
Dzimums											
Sievietis	209	108	54	22.7	101	40	NV	0.72	(0.48-1.08)		
Vīrietis	286	140	87	15.0	146	74	21.1	0.66	(0.48-0.90)		
Ģeogrāfiskais reģions											
Austrālija/Jaunzēlande/citi	78	38	16	23.0	40	13	NV	0.71	(0.34-1.48)		
Eiropa	366	184	111	16.1	182	87	22.8	0.67	(0.51-0.89)		
Ziemeļamerika	51	26	14	22.7	25	14	19.2	0.95	(0.45-2.00)		
ECOG funkcionālais stāvoklis											
Nezināms	8	4	2	NV	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	NV	1	0	NV	NV	(NV-NV)		
LDH līmenis serumā											
Nezināms	11	6	5	9.4	5	0	NV	<0.01	(0.00-NV)		
Paaugstināts	216	104	70	11.2	112	73	14.8	0.77	(0.56-1.07)		
Normas robežās	268	138	66	23.3	130	41	NV	0.59	(0.40-0.87)		
Iepriekš ārstētas metastāzes smadzenēs											
Jā	3	2	1	NV	1	0	NV	<0.01	(0.00-NV)		
Nē	492	246	140	17.4	246	114	22.3	0.70	(0.55-0.89)		
Iepriekšēja adjuvanta terapija											
Jā	48	24	13	19.1	24	10	NV	0.76	(0.33-1.75)		
Nē	447	224	128	17.4	223	104	22.3	0.69	(0.53-0.89)		
BRAF <sup>V600</sup> mutācijas statuss											
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)		

Vispārējais veselības stāvoklis / ar veselību saistītā dzīves kvalitāte pacientu ziņojumā tika izvērtēta, izmantojot EORTC dzīves kvalitātes aptaujas anketu Core 30 (QLQ-C30). Visu funkcionējošo jomu un lielākās daļas simptomu novērtējuma punktu skaits (ēstgribas zudums, aizcietējumi, slikta dūša un vemšana, aizdusa, sāpes, nogurums) pierādīja, ka vidējās izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem bija līdzīgas abās terapijas grupās un neuzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas (visi novērtējuma punkti bija  $\leq 10$  izmaiņu punktiem izmaiņu no sākotnējiem rādītājiem).

#### *Pētījums NO25395 (BRIM7)*

Cotellic efektivitāte tika izvērtēta Ib fāzes pētījumā, NO25395, kas tika veidots, lai novērtētu Cotellic drošumu, panesamību, farmakokinētiku un efektivitāti, lietojot kopā ar vemurafenību, pacientu ar BRAFV600 pozitīvas mutācijas (noteikts ar cobas® 4800 BRAF V600 mutāciju testu), nerezecējamu vai metastātisku melanomu ārstēšanā.

Šajā pētījumā ārstēšanu ar Cotellic un vemurafenību saņēma 129 pacienti: 63, kuri nekad nebija saņēmuši BRAF inhibitoru (BRAFi) terapiju un 66 pacienti, kuri iepriekš saņēmuši vemurafeniba terapiju un notikusi slimības progresija. No 63 ar BRAFi iepriekš neārstētiem pacientiem, 20 pacienti iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju progresējošas melanomas ārstēšanai, vairākums saņemot (80%) imūnterapiju.

NO25395 pētījuma ar BRAFi iepriekš neārstētās populācijas rezultāti kopumā atbilst pētījuma GO28141 rezultātiem. Ar BRAFi iepriekš neārstēti pacienti ( $n = 63$ ) sasniedza 87 % objektīvu atbildes reakciju, tostarp 16 % pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju. Mediānais atbildes reakcijas ilgums bija 14,3 mēneši. PFS mediāna ar BRAFi iepriekš neārstētiem pacientiem bija 13,8 mēneši, ar novērošanas laika mediānu 20,6 mēneši.

Pacientiem, kuriem bija progresija ar vemurafeniba ( $n = 66$ ) terapiju, objektīvas atbildes reakcijas rādītājs bija 15 %. Mediānais atbildes reakcijas ilgums bija 6,8 mēneši. Mediānais PFS pacientiem, kuriem bija slimības progresija ar vemurafeniba terapiju, bija 2,8 mēneši ar novērošanas laika mediānu 8,1 mēnesis.

Iepriekš ar BRAF inhibitoriem neārstētiem pacientiem kopējās dzīvildzes mediāna bija 28,5 mēneši (95% TI 23,3- 34,6). Pacientiem, kuriem slimība progresēja, lietojot BRAF inhibitoru terapiju, kopējās dzīvildzes mediāna bija 8,4 mēneši (95% TI 6,7- 11,1).

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Cotellic vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu norobežotu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pacientiem ar vēzi, lietojot 60 mg devas perorāli, kobimetinibs uzrādīja vidēju uzsūkšanās ātrumu ar mediāno  $T_{max}$  2,4 stundas. Vidējais  $C_{max}$  un  $AUC_{0-24}$  bija attiecīgi 273 ng/ml un 4340 ng.h/ml. Vidējā akumulācijas attiecība līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 2,4 reizes.

Kobimetinibam ir lineāra farmakokinētika no ~3,5 mg līdz 100 mg devas robežās.

Absolūtā kobimetiniba biopieejamība veseliem indivīdiem bija 45,9 % (90 % TI: 39,7 %, 53,1 %). Veseliem indivīdiem tika veikts cilvēka ķermeņa masas līdzsvara pētījums, kas uzrādīja, ka kobimetinibs plaši metabolizējās un izdalās ar fēcēm. Uzsūkšanās frakcija bija ~88 %, norādot augstu uzsūkšanos un pirmā loka metabolismu.

Kobimetiniba farmakokinētika veseliem indivīdiem nemainās, ja to lieto pēc ēšanas (treknas maltītes), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tā kā pārtika neietekmē kobimetiniba farmakokinētiku, to var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā.

### Izkliede

Kobimetinibs 94,8 % saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro*. Netika novērota preferenciāla saistīšanās ar cilvēka sarkanām asinīs šūnām (asins - plazmas attiecības rādītājs 0,93).

Izkliedes tilpums veseliem indivīdiem, lietojot 2 mg intravenozi, bija 1050 l. Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais izkliedes tilpums vēža pacientiem bija 806 l.

Kobimetinibs *in vitro* ir P-gp substrāts. Par hematoencefāliskās barjeras šķērsošanu nav zināms.

### Biotransformācija

Oksidēšanās ar CYP3A un glikuronidācija ar UGT2B7 izrādījās galvenais kobimetiniba metabolisma ceļš. Kobimetinibs ir dominējošā daļa plazmā. Plazmā netika novērots vairāk par 10 % oksidatīvo metabolītu no kopējās cirkulējošās radioaktivitātes vai cilvēku specifiskiem metabolītiem. Neizmainīta aktīvā viela izkārņojumos un urīnā veidoja attiecīgi 6,6 % un 1,6 % no ievadītās devas, norādot, ka kobimetinibs primāri metabolizējas ar minimālu elimināciju caur nierēm. *In vitro* dati liecina, ka kobimetinibs nav OAT1, OAT3 vai OCT2 inhibitors.

### Eliminācija

Kobimetiniba un tā metabolītu raksturlielumi tika noteikti ķermeņa masas līdzsvara pētījumā veselām personām. Vidēji 94 % no devas izdalījās 17 dienu laikā. Kobimetinibs plaši metabolizējas un izdalās ar fecēm.

Pēc intravenozas 2 mg kobimetiniba ievadīšanas, vidējais plazmas klīrenss (CL) bija 10,7 L / h. Vidējais šķietamais klīrenss CL pēc iekšķīgas 60 mg devas lietošanas vēža pacientiem bija 13,8 L / h. Vidējais kobimetiniba eliminācijas pusperiods pēc perorālas devas bija 43,6 stundas (diapazons: 23,1–69,6 stundas). Tāpēc var pāriet līdz pat divām nedēļām pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz kobimetinibs tiek pilnībā izvadīts no sistēmiskās cirkulācijas.

### Īpašas pacientu grupas

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, dzimums, rase, etniskā piederība, sākotnējais ECOG, viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja kobimetiniba farmakokinētiku. Sākotnējie vecuma un ķermeņa masas pētījuma dati atzīti par statistiski nozīmīgu faktoru, kas ietekmē attiecīgi kobimetiniba klīrensu un izplatīšanas apjomu. Tomēr jutīguma analīze liecina, ka nevienam no šiem faktoriem nebija klīniski nozīmīga ietekme uz stabilas iedarbības fāzi.

### *Dzimums*

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes rādītājus, iekļaujot 210 sievietes un 277 vīriešus, var secināt, ka dzimums neietekmē kobimetiniba iedarbību.

### *Gados vecāki cilvēki*

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes rādītājus, iekļaujot 133 pacientus  $\geq 65$  gadu vecumam, var secināt, ka vecums neietekmē kobimetiniba iedarbību.

### *Nieru darbības traucējumi*

Ņemot vērā preklīniskos datus un cilvēka ķermeņa masas līdzsvara pētījumu, kobimetinibs galvenokārt metabolizējas ar minimālu nieru elimināciju. Farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Populācijas farmakokinētikas analīze, iekļaujot 151 pacientu ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CRCL) 60 līdz mazāk nekā 90 ml / min), 48 pacientu ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CRCL 30 līdz mazāk nekā 60 ml / min), un 286 pacientu ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ir lielāks vai vienāds ar 90 ml / min) datus, liecina, ka CRCL neradīja nozīmīgu ietekmi uz kobimetiniba iedarbību. Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmē kobimetiniba iedarbību. Dati par Cotellie lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir minimāli.

### *Aknu darbības traucējumi*

Kobimetiniba farmakokinētika tika vērtēta 6 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), 6 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), 6 pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 10 veseliem indivīdiem. Pēc vienas devas pacientiem ar viegli vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotā kobimetiniba kopējā sistēmiskā iedarbība bija līdzīga, salīdzinot ar veseliem indivīdiem, bet pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kobimetiniba kopējā iedarbība bija mazāka ( $AUC_{0-\infty}$  ģeometriskā vidējā attiecība salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem bija 0,69), tomēr šī parādība netika atzīta par klīniski nozīmīgu. Nesaistītā kobimetiniba iedarbība bija līdzīga pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, toties pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem iedarbība bija aptuveni divas reizes augstāka (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

Farmakokinētikas pētījumi, lietojot kobimetinību bērniem, nav veikti.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kancerogenitātes pētījumi ar kobimetinību nav veikti. Standarta genotoksicitātes pētījumi ar kobimetinību bija negatīvi.

Fertilitātes pētījumi ar kobimetinību nav veikti. Toksikoloģiskos pētījumos tika novērotas deģeneratīvas izmaiņas reproduktīvajos audos, tostarp palielināta dzelteno ķermeņu apoptoze / nekroze un sēklas vezikulas, epididimālās un maksts epitēlija šūnas žurkām, un sēklinieka piedēkļu epitēlija šūnas suņiem. Klīniskā nozīme nav zināma.

Lietojot grūsnām žurkām, kobimetinibs izraisīja embrioletalitāti, embrija un augļa anomālijas lielajos asinsvados un galvaskausā pie sistēmiskās lietošanas, kas rada līdzīgu iedarbību pie cilvēkam lietotās ieteicamās devas.

Kobimetiniba un vemurafeniba kombinācijas kardiovaskulārais drošums nav pētīts *in vivo*. *In vitro* kobimetinibs rada mērenu hERG jonu kanālu inhibīciju ( $IC_{50} = 0,5 \mu M$  [266 ng / ml]), kas ir aptuveni 18 reizes lielāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) pie 60 mg devas (nesaistītā  $C_{max} = 14$  ng/ml [0,03  $\mu M$ ]).

Toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, novēroja vispārējas atgriezeniskas deģeneratīvas izmaiņas kaulu smadzenēs, kuņģa un zarnu traktā, ādā, aizkrūts dziedzerī, virsnieru dziedzerī, aknās, liesā, limfmezglos, nierēs, sirdī, olnīcās, un makstī pie plazmas koncentrācijām, kas ir zemākas par klīniskās efektivitātes līmeņiem. Devu ierobežojoša toksicitāte ietver ādas čūlas, virsmas izdalījumus un akantozī žurkām, un hronisku aktīvu iekaisumu un barības vada deģenerāciju, kas saistīta ar dažādas pakāpes gastroenteropātiju suņiem.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumā ar žurku mazuļiem, kobimetiniba sistēmiskā iedarbība bija 2 līdz 11 reizes augstāka 10. postnatālajā diena nekā 38. postnatālajā diena, kad iedarbība bija līdzīga iedarbībai uz pieaugušām žurkām. Jaunajām žurkām kobimetiniba lietošana izraisīja līdzīgas izmaiņas, kā vērojamas pivotālos toksicitātes pētījumos pieaugušajiem, ietverot atgriezeniskas deģeneratīvas izmaiņas aizkrūts dziedzerī un aknās, samazinātu liesas un vairogdziedzera/epitēlijķermenīšu svaru, paaugstinātu fosfora, bilirubīna un sarkano šūnu masu un samazinātu triglicerīdu līmeni. Lietojot devu 3 mg/kg, novēroja jaunu dzīvnieku mirstību, taču šāda deva neradīja mirstību pieaugušajiem dzīvniekiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Magnija stearāts (E470b)

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Talks (E553b)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgi PVC / PVDH blisteri, kas satur 21 tableti. Katrs iepakojums satur 63 tabletes.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1048/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2015. gada 20. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cotellic 20 mg apvalkotās tabletes  
cobimetinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur kobimetiniba hemifumarātu, kas atbilst 20 mg kobimetiniba

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Tabletes satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

63 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai  
Zāles jālieto 21 dienu pēc kārtas, kam seko 7 dienu pārtraukums

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1048/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cotellic

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cotellic 20 mg apvalkotās tabletes  
cobimetinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Cotellic 20 mg apvalkotās tabletes cobimetinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Cotellic un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cotellic lietošanas
3. Kā lietot Cotellic
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cotellic
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Cotellic, un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir Cotellic**

Cotellic ir pretvēža zāles, kuras satur aktīvo vielu kobimetinibu.

##### **Kad Cotellic lieto**

Cotellic lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu, kas irizplatījusies uz citām ķermeņa daļām, vai kuru nav iespējams izoperēt.

- Tas tiek lietots kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par vemurafenibu.
- To var lietot tikai tie pacienti, kuru audzējam ir izmaiņas (mutācija) gēnā, ko sauc par „BRAF”. Pirms ārstēšanas sākšanas Jūsu ārsts pārbaudīs Jums šo mutāciju. Šīs izmaiņas var izraisīt melanomas attīstību.

##### **Kā Cotellic darbojas**

Cotellic iedarbojas uz proteīnu, ko sauc par „MEK”, kam ir svarīga loma vēža šūnu attīstībā. Cotellic lieto kombinācijā ar vemurafenibu (iedarbojas uz gēna „BRAF” proteīniem), kas palēnina vai aptur vēža attīstību.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Cotellic lietošanas**

**Nelietojiet Cotellic šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kobimetinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat pārliecināts, pirms Cotellic lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.



## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Cotellic lietošanas, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- asiņošana vai Jūs lietojat kādas zāles, kas var izraisīt asiņošanu;
- redzes traucējumi;
- sirds darbības traucējumi;
- aknu darbības traucējumi;
- muskuļu bojājumi.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai arī neesat pārliecināts par to), pirms Cotellic lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### • Asiņošana

Cotellic var izraisīt stipru asiņošanu, īpaši galvas smadzeņu vai kuņģa asiņošanu (*skatiet arī 4. punktu - Stipra asiņošana*). Ja Jums ir neparasta asiņošana vai kāds no šiem simptomiem – galvassāpes, reibonis, vājuma sajūta, asinis izkārnījumos vai melni izkārnījumi un asins vemšana, nekavējoties informējiet ārstu.

### • Redzes traucējumi

Cotellic var radīt redzes traucējumus (*skatiet arī 4. apakšpunktu - Redzes traucējumi*). Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas laikā parādās sekojoši simptomi: neskaidra redze, izkropļota redze, daļēji iztrūkstoša redze vai jebkuras citas redzes izmaiņas. Jūsu ārstam Jums jāpārbauda redze, ja, ārstēšanas laikā ar Cotellic, Jums rodas jauni redzes traucējumi vai pasliktinās jau esošie.

### • Sirds funkcijas traucējumi

Cotellic var samazināt Jūsu sirds spēju sūknēt asinis (*skatiet arī 4. apakšpunktu - Sirds funkcijas traucējumi*). Jūsu ārsts pārbaudīs sirds spēju sūknēt asinis pirms ārstēšanas ar Cotellic uzsākšanas un ārstēšanas laikā. Ziņojiet savam ārstam, ja jums ir sirdsklauves, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, vai Jums parādās reibonis, sajūta, ka ģībsiet, elpas trūkums, nogurums vai pietūkums kājās.

### • Aknu darbības traucējumi

Ārstēšanas laikā Cotellic var paaugstināt dažu aknu enzīmu līmeni Jūsu asinīs. Jūsu ārsts veiks asins analīzes, lai kontrolētu šos aknu enzīmu līmeņus, kā arī Jūsu aknu darbību.

### • Muskuļu bojājumi

Cotellic var izraisīt kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos. Kreatīnfosfokināze ir enzīms, kas konstatējams galvenokārt muskuļos, sirdī un galvas smadzenēs. Šī paaugstināšanās var liecināt par muskuļu bojājumu (rabdomiolīzi) (*skatiet arī 4. punktu - Muskuļu bojājumi*). Jūsu ārsts veiks asins analīzes, lai kontrolētu šo rādītāju. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem – muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, vājums, tumšs vai sarkans urīns, nekavējoties informējiet ārstu.

### • Caureja

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas caureja. Smaga caureja var izraisīt organisma šķidruma zudumu (dehidratāciju). Sekojiet ārsta norādījumiem caurejas novēršanai un ārstēšanai.

## **Bērni un pusaudži**

Cotellic nav ieteicams bērniem un pusaudžiem. Cotellic iedarbība cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam nav zināma.

## **Citas zāles un Cotellic**

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Cotellic var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Turklāt Cotellic darbību var ietekmēt arī dažas citas zāles.

Pirms Cotellic lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja lietojat šādas zāles:

Zāles vai aktīvā viela	Zāļu lietošanas nolūks
Itrakonazols, klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns, vorikonazols, rifampicīns, posakonazols, flukonazols, mikonazols	Dažu sēnīšu un baktēriju infekcijām
Ritonavīrs, kobicistats, lopinavīrs, delavirdīns, amprenavīrs, fosamprenavīrs	HIV infekcijai
Telaprevīrs	C hepatītam
Nefadozons	Depresijai
Amiodarons	Nevienmērīgai sirdsdarbībai
Diltiazems, verapamils	Augstam asinsspiedienam
Imatinibs	Vēzim
Karbamazepīns, fenitoīns	Krampjiem, krampju lēkmēm
Divšķautņu asinszāle	Augu izcelsmes zāles, lieto depresijas ārstēšanai. Pieejamas bez receptes.

### **Cotellic kopā ar uzturu un dzērienu**

Nelietojiet Cotellic kopā ar greipfrūtu sulu. Tādēļ, ka tas var palielināt Cotellic daudzumu Jūsu asinīs.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Cotellic lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā — lai gan Cotellic iedarbība grūtniecēm nav pētīta, tas varētu radīt kaitējumu vai iedzimtus defektus vēl nedzimušam bērnam.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Cotellic lietošanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc pēdējās devas Jums iestājas grūtniecība.
- Nav zināms, vai Cotellic nonāk mātes pienā. Jūsu ārsts ar Jums pārrunās Cotellic lietošanas ieguvumus un riskus, ja barojat bērnu ar krūti.

### **Kontracepcija**

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto divas efektīvas kontracepcijas metodes, piemēram, prezervatīvi vai cita barjermetode (ar spermicīdu, ja pieejams). Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Cotellic var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Izvairieties no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānisma apkalpošanas, ja Jums rodas redzes vai citi traucējumi, kas varētu ietekmēt Jūsu spējas, piemēram, ja Jums ir reibonis vai esat noguris. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar savu ārstu.

### **Cotellic satur laktozi**

Šīs tabletes satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

## **3. Kā lietot Cotellic**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik tabletes jālieto**

Ieteicamā deva ir 3 tabletes (kopumā 60 mg) vienu reizi dienā.

- Lietojiet tabletes katru dienu 21 dienu („ārstēšanas periods”).
- Pēc 21 dienas, 7 dienas vispār nelietojiet Cotellic tabletes. Šajā 7 dienu Cotellic ārstēšanas pārtraukuma laikā Jums jālieto vemurafenibs tā, kā ārsts ir norādījis.

- Pēc 7 dienu pārtraukuma, sāciet nākamo Cotellic 21 dienu ārstēšanas periodu.
- Ja Jums rodas blakusparādības, ārsts var izlemt samazināt devu, pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi. Vienmēr lietojiet Cotellic tieši tā, kā ārsts vai farmaceits ir norādījis.

#### **Zāļu lietošana**

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni.
- Cotellic var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

#### **Ja Jums ir slikta dūša**

Ja pēc Cotellic lietošanas ir slikta dūša (vemšana), šajā dienā nelietojiet papildu Cotellic devu. Nākamajā dienā turpiniet lietot Cotellic ierastajā devā.

#### **Ja esat lietojis Cotellic vairāk, nekā noteikts**

Ja esat lietojis Cotellic vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Paņemiet līdzī šo zāļu iepakojumu un lietošanas instrukciju.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Cotellic**

- Ja tas ir vairāk nekā 12 stundas līdz nākamās devas lietošanai, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz to atceraties.
- Ja atlikušas mazāk nekā 12 stundas līdz nākamās devas lietošanai, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Cotellic**

Ir svarīgi turpināt Cotellic lietot tik ilgi, cik noteicis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, ārsts var izlemt samazināt devu, pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi.

Skatīt arī vemurafeniba, kas tiek lietots kombinācijā ar Cotellic, lietošanas instrukciju.

#### **Nopietnas blakusparādības**

Nekavējoties informējiet ārstu, ja ārstēšanas laikā Jums rodas jebkura no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām vai, ja tās ārstēšanas laikā pastiprinās.

##### **Stipra asiņošana** (bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Cotellic var izraisīt stipru asiņošanu, īpaši galvas smadzeņu vai kuņģa asiņošanu. Atkarībā no apvidus, kurā notiek asiņošana, simptomi var būt šādi:

- galvassāpes, reibonis vai vājums;
- asins vemšana;
- sāpes vēderā;
- sarkani vai melni izkārnījumi.

##### **Acu (redzes) bojājumi** (ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Cotellic var radīt acu bojājumus. Daži no acu bojājumiem var rasties „serozās retinopātijas” (šķidrums uzkrāšanās acī zem tīklenes) dēļ.

Serozās retinopātijas simptomi var būt:

- neskaidra redze;
- izkropļota redze;
- daļēji iztrūkstoša redze;
- jebkuras citas redzes izmaiņas.

**Sirds funkcijas traucējumi** (bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Cotellie var samazināt sirds spēju sūknēt asinis. Iespējami simptomi var būt:

- reibonis;
- sajūta, ka ģībsiet;
- elpas trūkums;
- noguruma sajūta;
- sajūta, ka jums ir sirdsklauves, ātra vai neregulāra sirdsdarbība;
- pietūkums kājās.

**Muskuļu bojājumi** (retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Cotellie var izraisīt muskuļu šķiedru sabrukumu (rabdomiolīze), simptomi var būt šādi:

- muskuļu sāpes;
- muskuļu spazmas un vājums;
- tumšs vai sarkans urīns.

**Caureja** (ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas caureja, un sekojiet ārsta norādījumiem caurejas ārstēšanai un novēršanai.

**Citas blakusparādības**

Ziņojiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām:

**Ļoti bieži:** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināta ādas jutība pret saules gaismu;
- izsitumi uz ādas;
- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- drudzis;
- drebuļi;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nosaka asins analīzēs);
- kreatīnfosfokināzes (enzīma, kas atrodams pārsvarā sirds, smadzeņu un muskuļu audos) līmeņa, izmaiņas asins analīzēs;
- vemšana;
- ādas izsitumi, kas izpaužas kā izmainītas krāsas laukums ādas līmenī, vai virs ādas pacelti pinnēm līdzīgi;
- augsts asinsspiediens;
- anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits);
- asiņošana;
- patoloģiski ādas sabiezējumi.

**Bieži:** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- daži ādas vēža veidi, piemēram, bazālo šūnu karcinoma, ādas plakanšūnu karcinoma un keratoakantoma;
- dehidratācija, kad Jūsu organismā nav pietiekami daudz šķidruma;
- samazināts fosfātu vai nātrija līmenis asinīs (nosaka asins analīzēs);
- paaugstināts cukura līmenis asinīs (nosaka asins analīzēs);
- paaugstināts aknu pigmenta (ko sauc par „bilirubīnu”) līmenis asinīs. Pazīmes ir ādas vai acu dzelte;
- plaušu iekaisums, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu, un var būt dzīvībai bīstams (ko sauc par „pneimoniju”).

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#)\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Cotellic**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP un Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Cotellic satur**

- Aktīvā viela ir kobimetinibs. Katra apvalkotā tablete satur kobimetiniba hemifumarātu, kas atbilst 20 mg kobimetiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts tabletes kodolā; un,
  - polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols un talks tabletes apvalkā.

### **Cotellic ārējais izskats un iepakojums**

Cotellic apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, ar gravējumu „COB” vienā pusē. Ir pieejams viens iepakojuma lielums: 63 tabletes (3 blisteri pa 21 tabletei).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvētāju:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.