

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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 (no 1. līdz 21. dienai - terapijas periods); kam seko 7 dienu pārtraukums (no 22. līdz 28. dienai - 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 progresēšanai 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 nav atkarīga no vemurafeniba devas pielāgošanas.

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
1. vai 2. pakāpe (panesama)	Devu nav jāsamazina. Saglabāt Cotellic lietošanu 60 mg devā vienu reizi dienā (3 tabletes)
2. pakāpe (nepanesama) vai 3./4. pakāpe	
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 iespējamās gadījuma veicināšanas. 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 pēc terapijas pārtraukšanas	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
			< 40 % (vai ≥ 10 % absolūts samazinājums no sākotnējā)	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 3. atgadījums: pilnīga pārtraukšana
			Asimptomātika un < 40 % (vai ≥ 10 % absolūts samazinājums no sākotnējā)	Pilnīga pārtraukšana
			Simptomātika neatkarīgi no LVEF	Pilnīga pārtraukšana

N/A = Nav attiecināms.

Ja tas ir klīniski indicēts, terapiju ar vemurafenibu var turpināt tad, kad ir pielāgota Cotellic deva.

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

Rabdomiolīze vai simptomātiska KFK līmeņa paaugstināšanās

Cotellic terapija ir jāpārtrauc. Ja rabdomiolīze vai simptomātiska KFK līmeņa paaugstināšanās neuzlabojas 4 nedēļu laikā, Cotellic lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Ja 4 nedēļu laikā smaguma pakāpe samazinās par vismaz vienu pakāpi, klīnisku indikāciju gadījumā Cotellic lietošanu var atsākt, samazinot devu par 20 mg. Pacienti ir stingri jākontrolē. Terapiju ar vemurafenibu var turpināt tad, kad ir pielāgota Cotellic deva.

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 līmenis pazeminās līdz ≤3. pakāpei, klīnisku indikāciju gadījumā Cotellic lietošanu var atsākt, samazinot devu par 20 mg un stingri kontrolējot pacientu. Terapiju ar vemurafenibu var turpināt tad, kad ir pielāgota Cotellic deva.

≤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 laboratorisko noviržu 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 samazinās līdz ≤ 1 pakāpei, Cotellic terapiju var atsākt, samazinot devu par 20 mg un lietojot vemurafeniba devu atbilstoši klīniskajai ainai, kā norādīts vemurafeniba ZA.

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

Fotosensitivitāte

≤ 2 . pakāpes (panesama) fotosensitivitātes gadījumā jānozīmē 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 skatīt 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 (panesamu) izsitumu gadījumā jānozīmē atbalstoša aprūpe. Cotellic lietošanu var turpināt, nemainot devu.

2. pakāpes (nepanesami) vai ≥ 3 . pakāpes aknes veida izsitumi: jāievēro vispārējie Cotellic devas pielāgošanas ieteikumi 1. tabulā. Vemurafeniba devas lietošanu var turpināt pēc Cotellic devas pielāgošanas (ja ir klīniski indicēts).

2. pakāpes (nepanesami) 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 skatīt papildu informāciju vemurafeniba ZA.

QT intervāla pagarināšanās

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem ≥ 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). Dati par Cotellic lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti, tāpēc nevar izslēgt zāļu ietekmi. Cotellic jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt paaugstināta nesaisītā kobimetiniba koncentrācija plazmā salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot Cotellic var rasties 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.

Pediatriskā populācija

Cotellic drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8, 5.1. un 5.2 apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Cotellic paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot 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 vemurafenibu, pacientam ir jābūt noteiktam melanomas BRAF V600 pozitīvas mutācijas statusam, izmantojot apstiprinātu testa metodi.

Cotellic kombinācijā ar vemurafenibu pacientiem, kuriem slimība progresējusi, lietojot BRAF inhibitoru.

Ir maz datu par pacientiem, kuri lieto Cotellic un vemurafeniba 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 uzsākšanas 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).

Pacienti 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.

Serozā retinopātija

Serozā retinopātija (šķidrums uzkrāšanās tīklenē) ir novērota pacientiem, kuri ārstēti ar MEK inhibitoriem, tai skaitā Cotellic (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu tika ziņots par horioretinopātiju vai tīklenes atslāņošanu.

Laika mediāna līdz serozās retinopātijas slimības sākumam bija 1 mēnesis (diapazons 0–9 mēneši). Vairums klīniskajos pētījumos novēroto gadījumu pēc devas pārtraukšanas vai samazināšanas izzuda, vai uzlabojās līdz asimptomātiskai 1. pakāpei.

Katrā apmeklējumā pacienti jāizvērtē vai nerodas jauni redzes traucējumi vai nepasliktinās esoši redzes traucējumu simptomi. Ja diagnosticē jaunus redzes traucējumus vai esošu redzes traucējumu pasliktināšanos, ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta serozā retinopātija, Cotellic ārstēšana jāpārtrauc, līdz redze uzlabojas līdz ≤ 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

Pacienti, kuri lietoja Cotellic, ir ziņots par LVEF samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laika mediāna 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 samazināšanos 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 iestādē noteiktās 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 paaugstināta 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

Saņemti 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: no 11 dienām līdz 10 mēnešiem); laika mediāna līdz pilnīgam atrisinājumam bija 16 dienas (diapazons: no 2 dienām līdz 15 mēnešiem).

Lai noteiktu sākotnējos rādītājus, pirms terapijas uzsākšanas 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 ≥ 3 . pakāpes caureju. Caureja jāārstē ar līdzekļiem pret caureju un atbalstošu terapiju. Ja ≥ 3 . pakāpes caureja rodas, neraugoties uz atbalstošu terapiju, Cotellic un vemurafeniba lietošana jāatliek, līdz caureja ir samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei. Ja ≥ 3 . pakāpes caureja rodas atkārtoti, ir jāsamazina Cotellic un vemurafeniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm: CYP3A inhibitori

Cotellic terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas. Ja vienlaicīgi ar Cotellic tiek lietots vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, jāievēro piesardzība. Ja no vienlaicīgas spēcīga vai vidēji spēcīga 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, lūdzu skatīt vemurafeniba zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktu par vemurafeniba devas pielāgošanu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, iedzimtu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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. Pacientiem šīs mijiedarbības apjoms varētu būt mazāks.

Stipri CYP3A inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kobimetinība terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas. Spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram, ritonavīrs, kobicistats, telaprevīrs, lopinavīrs, itakonazols, vorikonazols, klaritromicīns, telitromicīns, posakonazols, nefazodons un greipfrūta sula, taču šis saraksts nav pilnīgs. Ja no vienlaicīgas spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas izvairīties nav iespējams, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz drošumu. Ja ir paredzēta īslaicīga (ne vairāk par 7 dienām) spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana, jāapsver iespēja inhibitora lietošanas laikā pārtraukt kobimetinība lietošanu.

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ja kobimetinibs tiek lietots vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jāievēro piesardzība. Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram, amiodarons, eritromicīns, flukonazols, mikonazols, diltiazems, verapamils, delavirdīns, amprenavīrs, fosamprenavīrs un imatinibs, taču šis saraksts nav pilnīgs. Ja kobimetinibs tiek lietots vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz drošumu.

Vāji CYP3A inhibitori

Kobimetinību var lietot vienlaicīgi ar vājiem CYP3A inhibitoriem, nepielāgojot devas.

CYP3A induktori

Vienlaicīga kobimetinība lietošana ar spēcīgiem CYP3A induktoriem klīniskā pētījumā netika vērtēta, tomēr ir iespējama kobimetinība iedarbības samazināšanās. Tādēļ jāizvairās no vidēji spēcīgu un spēcīgu 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 vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, visticamāk, ievērojami samazināsies, 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 paaugstināt 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 dekstrometorfāna (jutīgs CYP2D6 substrāts) koncentrācija plazmā netika izmainīta.

CYP1A2 substrāti

In vitro kobimetinibs ir potenciāls CYP1A2 induktors un tāpēc var samazināt šī 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 spēcīgs BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) inhibitors. Nav veikti klīniskie DDI pētījumi, lai apstiprinātu šo atradi, 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 sistēmām

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

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

Dati par Cotellic lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši embrioletalitāti un augļa lielos asinsvadu un galvaskausa anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cotellic nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams un pēc rūpīgas ieguvuma mātei un riska auglim izvērtēšanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kobimetinibs izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt Cotellic terapiju jāpieņem, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par kobimetiniba iedarbību cilvēkiem nav. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, taču tika novērota nevēlama 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 kobimetinību, ziņots par redzes traucējumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacienti ieteicams nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, ja viņiem ir redzes traucējumi vai jebkuras citas blakusparādības, kas var ietekmēt viņu spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Cotellic drošums kombinācijā ar vemurafenību tika vērtēts pētījumā GO28141, 247 pacientiem ar progresējošu BRAF V600 pozitīvas mutācijas melanomu. Laika mediāna, līdz parādījās pirmās ≥ 3 . pakāpes blakusparādības, Cotellic un vemurafenība grupā bija 0,6 mēneši, salīdzinot ar 0,8 mēneši placebo un vemurafenība grupā.

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (ZBP) pamatojas uz daudzcentru, randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta, III fāzes pētījuma (GO28141) rezultātiem, kur tika izvērtēts Cotellic drošums un efektivitāte, lietojot to kombinācijā ar vemurafenību, salīdzinot ar vemurafenība 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 kobimetinību kombinācijā ar vemurafenību, ar novērošanas laika mediānu 11,2 mēneši (datu apkopošanas noslēguma datums bija 2014. gada 19. septembris).

ZBP, par kurām ziņots pacientiem 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 nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar Cotelic kombinācijā ar vemurafenibu pētījumā GO28141¹

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

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

[^] 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”.

^a Ietver gan horioretinopātijas, gan tīklenes atslāņošanās gadījumus, kas liecina par serozo retinopātiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

^b Apvienotais skaits ietver ziņojumus par fotosensitivitātes reakciju, saules apdegumu, saules dermatītu, aktīnisku elastozī.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hemorāģija

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

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

Rabdomiolīze

Pēcregistrācijas 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 vemurafenību, salīdzinot ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenību (47 % salīdzinājumā ar 35 %). Vairums gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes, ≥ 3 . pakāpes gadījumu bija 4 % pacientu grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenību, salīdzinot ar 0 % grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenību.

Nebija būtiskas tendences, kas attiecas uz 3. pakāpes simptomu parādīšanās laiku. ≥ 3 . pakāpes fotosensitivitātes reakcijas, ko novēroja grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenību, tika ārstētas galvenokārt ar lokālām zālēm, vienlaicīgi pārtraucot gan kobimetinību, gan vemurafenību devas lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fototoksicitāte netika novērota, lietojot Cotellic monoterapijā.

Ādas plakanšūnu karcinomas, keratoakantomas un hiperkeratoze

Ādas plakanšūnu karcinomas 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%). Par keratoakantomu ziņots ar mazāku sastopamības biežumu grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, salīdzinot ar grupu, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (visas pakāpes: 2% salīdzinājumā ar 9%). Par hiperkeratozi ziņots ar mazāku sastopamības biežumu 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 oftalmoloģiska izmeklēšana. 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 samazināšanos no sākotnējā rādītāja ir ziņots pacientiem, kuri saņēma Cotellic (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai noteiktu sākotnējos rādītājus, LVEF ir jāizvērtē pirms ārstēšanas uzsākšanas, pēc pirmā ārstēšanas mēneša un tad vismaz ik pēc 3 mēnešiem vai atbilstoši klīniskajām indikācijām līdz terapijas pārtraukšanai. LVEF samazināšanos 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 rhabdomiolīzes gadījums katrā no ārstēšanas grupām ar vienlaicīgu kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos asinīs.

4. tabulā norādīti 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
Aknu funkcionālie testi				
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
Citas laboratoriskās novirzes				
Paaugstināts asins KFK	70	12	14	< 1

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

3. fāzes pētījumā par Cotellic un vemurafeniba kombinācijas lietošanu pacientiem ar nerezecējamu 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 īpatsvars, kuriem bija nevēlamas blakusparādības (BP), vecumā līdz 65 gadiem un vecumā no 65 gadiem bija līdzīgs. Nopietnu 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.

Pediātriskā populācija

Cotellic lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem līdz šim nav pilnīgi pierādīts. Cotellic drošums tika vērtēts daudzcentru, atklātā devu palielināšanas pētījumā ar 55 pediātriskiem pacientiem vecumā no diviem līdz 17 gadiem, kuriem bija norobežoti audzēji. Šiem pacientiem Cotellic drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušo populācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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, kuri 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 ieteicama (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 speciāla antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01EE02

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. Tādējādi kobimetinibs bloķē MAPK signālceļa ierosināto šūnu proliferāciju, inhibējot MEK1/2 signalizācijas mežglu.

Preklīniskajos modeļos, kobimetiniba un vemurafeniba kombinācija pierādīja, ka, vienlaicīgi iedarbojoties uz pārveidotām BRAF V600 olbaltumvielām un MEK olbaltumvielām melanomas šūnās, abu zāļu 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 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 funkcionālā stāvokļa novērtējums saskaņā ar ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skalu bija 0 un 1. Pacienti, kuriem funkcionālā 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 bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* –PFS), kuru izvērtēja pētnieks (*investigator* –INV). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (*overall survival* –OS), objektīvas atbildes reakcijas rādītāju, atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response* –DoR) kuru izvērtēja INV, un PFS, kurus izvērtēja neatkarīga vērtēšanas komiteja (*independent review committee* –IRC).

Galvenie izejas stāvokļa raksturlielumi bija: 58% no pacientiem bija vīrieši, vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazonā 23–88 gadi), 60% bija metastātiska melanoma M1c stadijā, un pacientu īpatsvars ar paaugstinātu laktātdehidrogenāzes līmeni (LDH) bija 46,3% grupā, kurā lietoja kobimetinību kopā ar vemurafenību un 43,0% grupā, kurā lietoja placebo kopā ar vemurafenību.

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

	Cotellic kopā ar vemurafenību N=247	Placebo kopā ar vemurafenību N=248
<u>Primārais mērķa kritērijs</u>^{a,f}		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Riska attiecība (95 % TI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Galvenie sekundārie mērķa kritēriji</u>^{a,f}		
Kopējā dzīvildze (OS)^g		
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	22,3 (20,3; NV)	17,4 (15,0; 19,8)
Riska attiecība (95 % TI) ^b	0,70 (95% TI: 0,55; 0,90) (p-vērtība = 0,0050 ^e)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (<i>Objective response rate</i> ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95 % TI) ORR ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
ORR atšķirība% (95% TI) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Labākā kopējā atbildes reakcija		
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%)
Atbildes reakcijas ilgums (DoR)		
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI) mediāna	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NV = nav vērtējami.

^a Izvērtēti un pētnieka (INV) apstiprināti, izmantojot RECIST v1.1.

^b Stratificēta analīze pēc ģeogrāfiskā reģiona un metastāžu klasifikācijas (slimības stadija).

^c Izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^d Izmantojot *Hauck-Anderson* metodi.

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

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

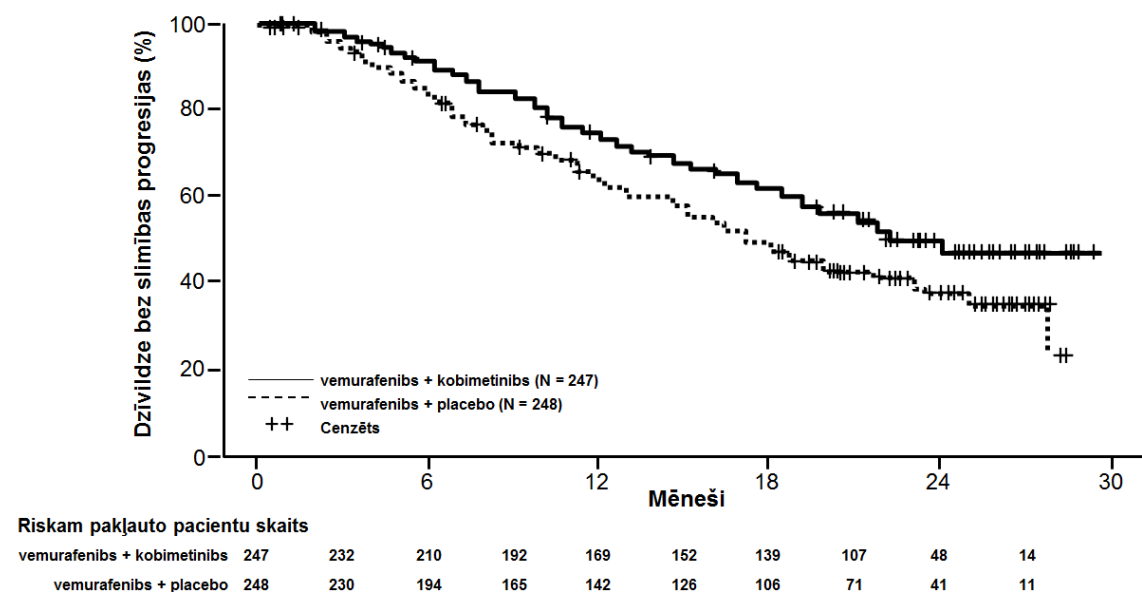
^g Datu apkopošanas noslēguma datums galīgai OS analīzei ir 2015. gada 28. augusts un novērošanas laika mediāna bija 18,5 mēneši.

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

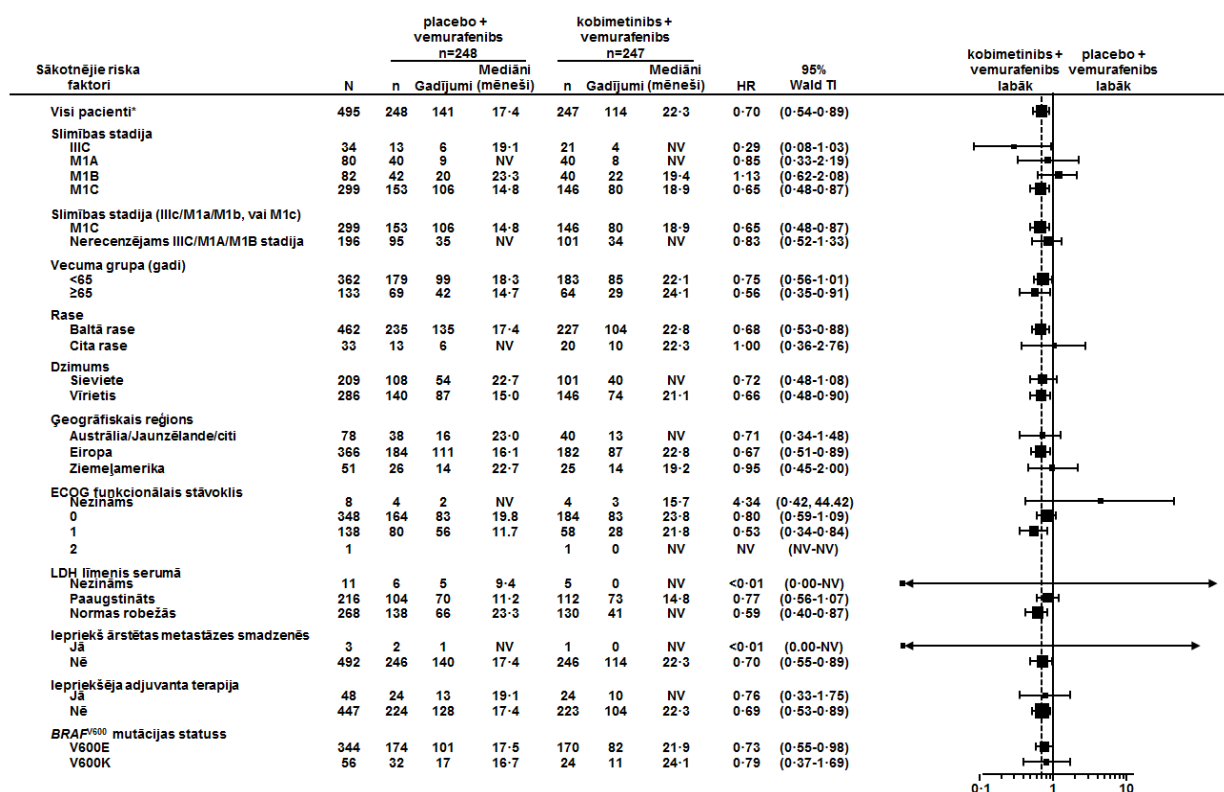
Pētnieka vērtētās PFS mediāna grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, bija 9,9 mēneši salīdzinot ar 6,2 mēnešiem grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu. Neatkarīga pārskata PFS mediāna grupā, kurā Cotellic lietoja kopā ar vemurafenibu, bija 11,3 mēneši, salīdzinot ar 6,0 mēnešiem grupā, kurā placebo lietoja kopā ar vemurafenibu (HR 0,60 (0,45; 0,79); p vērtība = 0,0003). Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (*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 lielāki nekā placebo kopā ar vemurafenibu grupā (attiecīgi 64% un 38%).

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



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



Vispārējais veselības stāvoklis / ar veselību saistītā dzīves kvalitāte pacientu ziņojumā tika izvērtēta, izmantojot EORTC dzīves kvalitātes aptaujas anketu Core 30 (QLQ-C30). Visu funkcionālo domēnu un lielākās daļas simptomu novērtējuma punktu skaits (cēstgribas 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 ≤ 10 izmaiņu punktiem no sākotnējiem rādītājiem).

Pētījums NO25395 (BRIM7)

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

Šajā pētījumā ārstēšanu ar Cotellic un vemurafenibu saņēma 129 pacienti: 63 nekad nebija saņēmuši BRAF inhibitoru (BRAFi) terapiju un 66 pacientiem slimība iepriekš bija progresējusi, lietojot vemurafeniba terapiju. No 63 ar BRAFi iepriekš neārstētiem pacientiem 20 pacienti iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju progresējošas melanomas ārstēšanai, vairākums (80%) imūnterapiju.

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

Pacientiem, kuriem slimība bija progresējusi, lietojot vemurafeniba (n = 66) terapiju, objektīvas atbildes reakcijas rādītājs bija 15%. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 6,8 mēneši. PFS mediāna pacientiem, kuriem slimība bija progresējusi, lietojot 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).

Pediātriskā populācija

I/II fāzes, daudzcentru, atklāts devu palielināšanas pētījums tika veikts, lai novērtētu Cotellic drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku pediātriskiem pacientiem (< 18 gadu vecumā, n = 55). Pētījumā tika iekļauti pediātriski pacienti ar norobežotiem audzējiem ar zināmu vai iespējamu RAS/RAF/MEK/ERK signālceļu aktivāciju, kuriem standarta terapija bija bijusi neefektīva vai nepanesama, vai arī nepastāvēja efektīvas standarta ārstēšanas iespējas. Pacienti tika ārstēti, katru 28 dienu cikla 1.– 21. dienā vienu reizi dienā perorāli lietojot līdz 60 mg Cotellic. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija zems – tika novēroti tikai 2 daļējas atbildes reakcijas gadījumi (3,6%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pacientiem ar vēzi, lietojot 60 mg devas perorāli, kobimetinibs uzrādīja vidēju uzsūkšanās ātrumu ar T_{max} mediānu 2,4 stundas. Līdzsvara stāvokļa 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 devu robežās no ~3,5 mg līdz 100 mg.

Kobimetiniba absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem bija 45,9% (90% TI: 39,7%, 53,1%). Veseliem indivīdiem tika veikts līdzsvara masas pētījums cilvēkiem, kas uzrādīja, ka kobimetinibs plaši metabolizējās un izdalās ar fēcēm. Uzsūkšanās frakcija bija ~88%, liecinot par 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*. Preferenciāla saistīšanās ar cilvēka eritrocītiem netika novērota (asins - plazmas attiecības rādītājs 0,93).

Izkliedes tilpums veseliem indivīdiem, lietojot 2 mg devu intravenozi, bija 1050 l. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķīetamais 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 fēcēs 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 metabolīti tika raksturoti līdzsvara masas pētījumā veselām personām. Vidēji 94% devas izdalījās 17 dienu laikā. Kobimetinibs plaši metabolizējās un izdalījās ar fēcēm.

Pēc intravenozas 2 mg kobimetiniba ievadīšanas, vidējais plazmas klīrenss (CL) bija 10,7 l/h. Vidējais šķīstamais klīrenss CL pēc iekšķīgas 60 mg devas lietošanas vēža pacientiem bija 13,8 l/h. Kobimetiniba vidējais 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

Pamatojoties uz 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 izkļiedes tilpumu. Tomēr sensitivitātes analīze liecina, ka nevienam no šiem faktoriem nebija klīniski nozīmīga ietekme uz līdzsvara stāvokļa iedarbību.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rādītājiem, iekļaujot 210 sievietes un 277 vīriešus, dzimums neietekmē kobimetiniba iedarbību.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rādītājiem, iekļaujot 133 pacientus ≥ 65 gadu vecumam, vecums neietekmē kobimetiniba iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem un līdzsvara masas pētījumu cilvēkiem, kobimetinibs galvenokārt metabolizējas ar minimālu nieru elimināciju. Farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot 151 pacienta ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CRCL) no 60 līdz mazāk nekā 90 ml/min), 48 pacientu ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CRCL no 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 nozīmīgi neietekmēja kobimetiniba iedarbību. Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmē kobimetiniba iedarbību. Dati par Cotellīc 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 veselīgiem indivīdiem. Pēc vienas devas pacientiem ar viegli vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotā kobimetiniba kopējā sistēmiskā iedarbība bija līdzīga, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, bet pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kobimetiniba kopējā iedarbība bija mazāka ($AUC_{0-\infty}$ ģeometriskā vidējā attiecība salīdzinājumā ar veselīgiem indivīdiem bija 0,69), tomēr tas netika atzīts par klīniski nozīmīgu. Nesaisītā 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).

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem vēža pacientiem noteiktā maksimālā panesamā deva (MPD) tabletēm un suspensijas formai ir attiecīgi 0,8 mg/kg/dienā un 1,0 mg/kg/dienā. Lietojot noteikto MPD 1,0 mg/kg dienā (suspensijas formas), ģeometriskie vidējie (CV%) līdzsvara stāvokļa iedarbības rādītāji pediātriskiem

pacientiēm bija šādi: $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5%) un $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.h/ml (87,0%), kas ir par aptuveni 50% mazāki nekā pieaugušiem pacientiem, lietojot 60 mg devu vienu reizi dienā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kobimetiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Kobimetiniba standarta genotoksicitātes pētījumi bija negatīvi.

Fertilitātes pētījumi ar kobimetinibu nav veikti. Toksikoloģiskos pētījumos tika novērotas deģeneratīvas izmaiņas reproduktīvajos audos, tai skaitā palielināta dzelteno ķermeņu un sēklas vezikulu, sēklinieka piedēkļa un maksts epitēlija šūnu apoptoze/nekroze žurkām, un sēklinieka piedēkļu epitēlija šūnu – suņiem. Klīniskā nozīme nav zināma.

Lietojot grūsnām žurkām, kobimetinibs izraisīja embrioletalitāti, embrija un augļa anomālijas lielajos asinsvados un galvaskausā tādas sistēmiskās iedarbības gadījumā, kas līdzīga iedarbībai lietojot cilvēkam ieteicamās devas.

Kobimetiniba un vemurafeniba kombinācijas kardiovaskulārais drošums nav pētīts *in vivo*. *In vitro* kobimetinibs izraisa vidēji spēcīgu 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}), lietojot pie 60 mg devu (nesaisītā $C_{max}=14$ ng/ml [0,03 μM]).

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 tādas iedarbības plazmā gadījumā, kas ir zemāka par klīniskās efektivitātes līmeņiem. Devu ierobežojoša toksicitāte ietver ādas čūlas, virsmas eksudātus un akantozī žurkām, un hronisku aktīvu iekaisumu un barības vada deģenerāciju, kas saistīta ar dažādas pakāpes gastroenteropātiju, suņiem.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumā ar žurku mazuliem, kobimetiniba sistēmiskā iedarbība bija no 2 līdz 11 reizēm augstāka 10. postnatālajā dienā nekā 38. postnatālajā dienā, kad iedarbība bija līdzīga iedarbībai uz pieaugušām žurkām. Jaunām žurkām kobimetiniba lietošana izraisīja līdzīgas izmaiņas, kā pivotālos toksicitātes pētījumos novērotas pieaugušajiem, tai skaitā atgriezeniskas deģeneratīvas izmaiņas aizkrūts dziedzerī un aknās, samazinātu liesas un vairogdziedzera/epitēlijķermenīšu svaru, paaugstinātu fosfora, bilirubīna līmeni un palielinātu eritrocītu masu un pazeminātu triglicerīdu līmeni. Lietojot devu 3 mg/kg, novēroja jaunu dzīvnieku mirstību, taču šāda deva neizraisīja 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

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVC/PVDH blisteris, 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. REĢISTRĀCIJAS 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

Reģistrācijas datums: 2015. gada 20. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 25. jūnijs

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 (PSUR)**

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

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

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, kas satur aktīvo vielu kobimetinibu.

Kad Cotellic lieto

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

- To lieto 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 uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jums šo mutāciju. Šīs izmaiņas var izraisīt melanomas attīstību.

Kā Cotellic darbojas

Cotellic iedarbojas uz olbaltumvielu, ko sauc par „MEK” un kurai ir svarīga loma vēža šūnu attīstībā. Cotellic lieto kombinācijā ar vemurafenibu (iedarbojas uz izmainīto „BRAF” olbaltumvielu), 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 ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- **Asiņošana**

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

- **Redzes traucējumi**

Cotellic var radīt redzes traucējumus (skatīt arī 4. punktu – *Redzes traucējumi*). Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ārstēšanas laikā parādās šādi simptomi: neskaidra redze, izkropļota redze, daļēji iztrūkstoša redze vai jebkuras citas redzes izmaiņas. Ārstam Jums ir 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 (skatīt arī 4. punktu – *Sirds funkcijas traucējumi*). 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 gūbsiet, elpas trūkums, nogurums vai pietūkums kājās.

- **Aknu darbības traucējumi**

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

- **Muskuļu bojājumi**

Cotellic var izraisīt kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos. Kreatīnfosfokināze ir enzīms, kas atrodams galvenokārt muskuļos, sirdī un galvas smadzenēs. Šī paaugstināšanās var liecināt par muskuļu bojājumu (rabdomiolīzi) (skatīt arī 4. punktu – *Muskuļu bojājumi*). Ārsts nozīmēs 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). Ievērojiet ārsta norādījumus caurejas novēršanai un ārstēšanai.

Bērni un pusaudži

Cotellic nav ieteicams bērniem un pusaudžiem. Cotellic drošums un efektivitāte cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta.

Citas zāles un Cotellic

Pastāstiet 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 ārstam, ja lietojat šādas zāles:

Zāles	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 neatgriezenisku kaitējumu vai iedzimtus defektus nedzimušam bērnam.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Cotellic lietošanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc pēdējās devas Jums iestājas grūtniecība.
- Nav zināms, vai Cotellic nonāk mātes pienā. 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 un nātriju

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.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

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 (kopā 60 mg) vienu reizi dienā.

- Lietojiet tabletes katru dienu 21 dienu (sauc par „ārstēšanas periodu”).
- 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 Jums ir slikta dūša (vemšana), šajā dienā nelietojiet papildu Cotellic devu. Nākamajā dienā turpiniet lietot Cotellic kā parasti.

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 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;
- sarkanās vai melnas fēces.

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

Cotellic var izraisīt 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)

Cotellic 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)

Cotellic 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 ievērojiet ārsta norādījumus 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;
- pazemināts 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 [kontakttinformāciju](#)*. 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 (skatīt 2. punktu “Cotellic satur laktozi un nātriju”):
 - 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 pārstāvniecību:

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 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

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

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

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 (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) 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>.