

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cotellic 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje kobimetinífbiumhemifumarát v množstve zodpovedajúcom 20 mg kobimetinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 36 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 6,6 mm, s označením „COB“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cotellic je indikovaný na použitie v kombinácii s vemurafenibom na liečbu dospelých pacientov s neresekateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom má začať a viesť len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začiatkom tejto liečby sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť melanómový nádor s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Cotellicu je 60 mg (tri 20 mg tablety) jedenkrát denne.

Cotellic sa užíva v 28-dňovom cykle. Každá dávka pozostáva z troch 20 mg tabliet (60 mg) a má sa užívať jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní (1. až 21. deň - obdobie liečby); po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka v liečbe (22. až 28. deň - prestávka v liečbe). Každý následný cyklus liečby Cotellicom sa má začať po uplynutí 7-dňovej prestávky v liečbe.

Informácie o dávkovaní vemurafenibu si prečítajte, prosím, v SPC vemurafenibu.

Dĺžka trvania liečby

Liečba Cotellicom má pokračovať, pokiaľ sa nezistí, že pre pacienta už viac nie je prospešná, alebo do vzniku neprijateľnej toxicity (pozri tabuľku 1 uvedenú nižšie).

Vynechané dávky

Ak sa dávka vynechá, môže sa užiť do 12 hodín pred užitím ďalšej dávky, aby sa zachovalo dávkovanie jedenkrát denne.

Vracanie

V prípade, že pacient po podaní Cotellicu vracia, nemá užiť dodatočnú dávku v ten deň a liečba má pokračovať tak, ako bola predpísaná, nasledujúci deň.

Všeobecné úpravy dávky

Rozhodnutie, či znížiť dávku jedného alebo oboch liekov, má predpisujúci lekár urobiť na základe zhodnotenia bezpečnosti alebo znášanlivosti liečby u jednotlivého pacienta. Úprava dávky Cotellicu je nezávislá od úpravy dávky vemurafenibu.

Ak sa dávky vynechajú kvôli toxicite, tieto dávky sa nemajú nahrádzať. Keď sa už raz dávka zníži, neskôr sa nemá zvyšovať.

Nasledujúca tabuľka 1 poskytuje všeobecné odporúčania na úpravu dávky Cotellicu.

Tabuľka 1 Odporúčané úpravy dávky Cotellicu

Stupeň závažnosti (CTC-AE)*	Odporúčaná dávka Cotellicu
1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)	Žiadne zníženie dávky. Pokračujte v podávaní Cotellicu v dávke 60 mg jedenkrát denne (3 tablety)
2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3./4. stupeň	
1. výskyt	Prerušte liečbu až do úpravy stavu na \leq 1. stupeň, znovu začnite liečbu dávkou 40 mg jedenkrát denne (2 tablety)
2. výskyt	Prerušte liečbu až do úpravy stavu na \leq 1. stupeň, znovu začnite liečbu dávkou 20 mg jedenkrát denne (1 tableta)
3. výskyt	Zvážte trvalé ukončenie liečby

*Intenzita klinických nežiaducich udalostí je odstupňovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE), verzia 4.0

Odporúčanie na úpravu dávky pri krvácaní

Príhody 4. stupňa alebo cerebrálne krvácanie: Liečba Cotellicom sa má prerušiť. Liečba Cotellicom sa má natrvalo ukončiť pri príhodách krvácania pripisovaných Cotellicu.

Príhody 3. stupňa: Liečba Cotellicom sa má prerušiť počas posudzovania liečby, aby sa zabránilo akémukoľvek potenciálnemu zhoršeniu príhody. K dispozícii nie sú údaje o účinnosti úpravy dávky Cotellicu pri príhodách krvácania. Pri zvažovaní opätovného začatia liečby Cotellicom sa má uplatniť klinické posúdenie. Keď sa liečba Cotellicom preruší, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať, ak je to klinicky indikované.

Odporúčanie na úpravu dávky pri dysfunkcii ľavej komory

Má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby Cotellicom, ak sa kardiálne príznaky prisudzujú Cotellicu a nezlepšia sa po dočasnom prerušení liečby.

Tabuľka 2 Odporúčané úpravy dávky Cotellicu u pacientov s poklesom hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory (EFEK) v porovnaní s východiskovou hodnotou

Pacient	Hodnota EFEK	Odporúčaná úprava dávky Cotellicu	Hodnota EFEK po prestávke v liečbe	Odporúčaná denná dávka Cotellicu
Asymptomatický	≥ 50 % (alebo 40 - 49 % a < 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Pokračujte v podávaní aktuálnej dávky	N/A	N/A
	< 40 % (alebo 40 - 49 % a ≥ 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Prerušte liečbu na 2 týždne	< 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou	1. výskyt: 40 mg
				2. výskyt: 20 mg
				3. výskyt: trvalé ukončenie liečby
< 40 % (alebo ≥ 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Trvalé ukončenie liečby			
Symptomatický	N/A	Prerušte liečbu na 4 týždne	Asymptomatický a < 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou	1. výskyt: 40 mg
				2. výskyt: 20 mg
				3. výskyt: trvalé ukončenie liečby
			Asymptomatický a < 40 % (alebo ≥ 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Trvalé ukončenie liečby
Symptomatický bez ohľadu na hodnotu EFEK	Trvalé ukončenie liečby			

N/A = neaplikovateľné

Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v liečbe vemurafenibom sa môže pokračovať, ak je to klinicky indikované.

Odporúčanie na úpravu dávky pri rabdomyolýze a vzostupe hladiny kreatínfosfokinázy (CPK)

Rabdomyolýza alebo symptomatické vzostupy hladiny CPK

Liečba Cotellicom sa má prerušiť. Ak sa rabdomyolýza alebo symptomatické vzostupy hladiny CPK nezmiernia v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa má natrvalo ukončiť. Ak sa závažnosť zmierni aspoň o jeden stupeň v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa môže znovu začať v dávke zníženej o 20 mg, ak je to klinicky indikované. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní. Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať.

Asymptomatické vzostupy hladiny CPK

4. stupeň: Liečba Cotellicom sa má prerušiť. Ak sa vzostupy hladiny CPK nezmiernia na ≤ 3. stupeň v priebehu 4. týždňov po prerušení podávania Cotellicu, liečba Cotellicom sa má natrvalo ukončiť. Ak dôjde k zmierneniu na ≤ 3. stupeň v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa môže znovu začať

v dávke zníženej o 20 mg, ak je to klinicky indikované a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní. Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať.

≤ 3. stupeň: Po vylúčení rbdomyolýzy nie je potrebné upraviť dávkovanie Cotellicu.

Odporúčanie na úpravu dávky Cotellicu, keď sa používa s vemurafenibom

Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene

Pri abnormálnych výsledkoch laboratórnych vyšetrení pečene 1. a 2. stupňa sa má pokračovať v podávaní predpísanej dávky Cotellicu a vemurafenibu.

3. stupeň: Má sa pokračovať v podávaní predpísanej dávky Cotellicu. Dávka vemurafenibu sa môže znížiť, ak je to klinicky vhodné. Prečítajte si, prosím, SPC pre liek obsahujúci vemurafenib.

4. stupeň: Liečba Cotellicom a liečba vemurafenibom sa má prerušiť. Ak sa abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení upravujú na ≤ 1. stupeň v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa má znovu začať v dávke zníženej o 20 mg a vemurafenibom v klinicky vhodnej dávke určenej podľa príslušného SPC.

Ak sa abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene neupravujú na ≤ 1. stupeň v priebehu 4 týždňov alebo ak sa po úvodnom zlepšení znovu vyskytnú abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení 4. stupňa, liečba Cotellicom a liečba vemurafenibom sa má ukončiť.

Fotosenzitivita

Fotosenzitivita ≤ 2. stupňa (tolerovateľného) sa má zvládnuť pomocou podpornej starostlivosti.

Fotosenzitivita 2. stupňa (netolerovateľného) alebo ≥ 3. stupňa: Liečba Cotellicom a vemurafenibom sa má prerušiť až do úpravy stavu na ≤ 1. stupeň. Liečba sa môže znovu začať bez zmeny dávky Cotellicu. Dávka vemurafenibu sa má znížiť tak, ako je to klinicky vhodné, ďalšie informácie si prečítajte, prosím, v príslušnom SPC.

Vyrážka

Vyrážka ako nežiaduca udalosť sa môžu vyskytnúť buď pri liečbe Cotellicom, alebo vemurafenibom. Podávanie Cotellicu a/alebo vemurafenibu sa môže buď dočasne prerušiť, a/alebo sa môže znížiť jeho dávka, ak je to klinicky indikované. Okrem toho:

Vyrážka ≤ 2. stupňa (tolerovateľného) sa má zvládnuť pomocou podpornej starostlivosti. V podávaní Cotellicu sa môže pokračovať bez úpravy dávky.

Akneiformná vyrážka 2. stupňa (netolerovateľného) alebo ≥ 3. stupňa: Treba sa riadiť všeobecnými odporúčaniami na úpravu dávky Cotellicu uvedenými v tabuľke 1. Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať (ak je to klinicky indikované).

Iná ako akneiformná vyrážka alebo makulopapulózna vyrážka 2. stupňa (netolerovateľného) alebo ≥ 3. stupňa: V podávaní Cotellicu sa môže pokračovať bez úpravy dávky, ak je to klinicky indikované. Podávanie vemurafenibu sa môže buď dočasne prerušiť, a/alebo sa môže znížiť jeho dávka, ďalšie informácie si prečítajte, prosím, v príslušnom SPC.

Predĺženie QT

Ak počas liečby hodnota QTc presiahne 500 ms, úpravy dávky vemurafenibu si pozrite, prosím, v SPC vemurafenibu (pozri časť 4.2). Úprava dávky Cotellicu nie je potrebná, keď sa užíva v kombinácii s vemurafenibom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii sú minimálne údaje o použití Cotellicu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, preto nie je možné vylúčiť jej vplyv. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má Cotellic používať obozretne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča úprava dávky. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšené hladiny plazmatickej koncentrácie uvoľneného kobimetinibu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časť 5.2). Pri používaní Cotellicu sa môžu objaviť zmeny výsledkov laboratórnych vyšetrení pečene, a preto sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene rôzneho stupňa závažnosti používať obozretne (pozri časť 4.4)

Pacienti nebelošského pôvodu

Bezpečnosť a účinnosť Cotellicu u pacientov nebelošského pôvodu neboli stanovené.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Cotellicu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Cotellic je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť nádor s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF.

Cotellic v kombinácii s vemurafenibom u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF

K dispozícii sú obmedzené údaje o užívaní kombinácie Cotellic a vemurafenib u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. Tieto údaje ukazujú, že u týchto pacientov bude účinnosť uvedenej kombinácie nižšia (pozri časť 5.1). Z tohto dôvodu sa v tejto populácii predtým liečenej inhibítorom BRAF majú zvážiť iné možnosti liečby pred začatím liečby uvedenou kombináciou. Poradie, v ktorom by sa mali podávať liečby po progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF, nebolo stanovené.

Cotellic v kombinácii s vemurafenibom u pacientov s metastázami v mozgu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie Cotellic a vemurafenib sa nehodnotili u pacientov s melanómom s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF, ktorý metastázoval do mozgu. Intrakraniálna aktivita kobimetinibu v súčasnosti nie je známa (pozri časti 5.1 a 5.2).

Krvácanie

Môžu sa vyskytnúť príhody krvácania, vrátane závažných príhod krvácania (pozri časť 4.8).

Obozretnosť je potrebná u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi krvácania, napríklad s metastázami v mozgu a/alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (vrátane antiagregačnej alebo antikoagulačnej liečby). Liečba pri krvácaní pozri, prosím, časť 4.2.

Serózna retinopatia

U pacientov liečených inhibítormi MEK vrátane Cotellicu sa pozorovala serózna retinopatia (kumulácia tekutiny vo vrstvách sietnice) (pozri časť 4.8). Väčšina udalostí bola hlásená ako chorioretinopatia alebo odlúpenie sietnice.

Medián času do prvého objavenia sa seróznej retinopatie bol 1 mesiac (rozmedzie 0 - 9 mesiacov). Väčšina udalostí pozorovaných v klinických štúdiách odznela alebo sa zmiernila na asymptomatický 1. stupeň po prerušení podávania dávky alebo po jej znížení.

Pacienti majú byť na každej návšteve vyšetrení so zameraním sa na príznaky novovzniknutých alebo zhoršujúcich sa porúch zraku. Ak sa zistia príznaky novovzniknutých alebo zhoršujúcich sa porúch zraku, odporúča sa oftalmologické vyšetrenie. Ak sa diagnostikuje serózna retinopatia, liečba Cotellicom sa má pozastaviť, pokiaľ sa zrakové príznaky nezmiernia na \leq 1. stupeň. Seróznou retinopatiu je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Dysfunkcia ľavej komory

U pacientov užívajúcich Cotellic sa hlásil pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou (pozri časť 4.8). Medián času do prvého objavenia sa tejto udalosti bol 4 mesiace (1 - 13 mesiacov).

EFLK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby, aby sa stanovila východisková hodnota, potom po prvom mesiaci liečby a aspoň každé 3 mesiace alebo podľa klinickej indikácie až do ukončenia liečby. Pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

U všetkých pacientov, ktorí znovu začnú liečbu Cotellicom v zníženej dávke, sa má EFLK vyšetriť približne po 2 týždňoch, 4 týždňoch, 10 týždňoch a 16 týždňoch a potom tak, ako je to klinicky indikované.

Pacienti, ktorých východisková hodnota EFLK bola buď pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (lower limit of normal, LLN) pracoviska, alebo pod 50 %, sa nesledovali.

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene sa môžu vyskytnúť, keď sa Cotellic používa v kombinácii s vemurafenibom a pri podávaní vemurafenibu ako jediného liečiva (prečítajte si, prosím, príslušný SPC).

U pacientov liečených Cotellicom plus vemurafenibom sa pozorovali abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene, konkrétne zvýšenia hladín alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a alkalickéj fosfatázy (ALP) (pozri časť 4.8).

Abnormality funkcie pečene sa majú sledovať pomocou laboratórných vyšetrení pečene vykonaných pred začiatkom kombinovanej liečby a v mesačných intervaloch počas liečby, alebo častejšie, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene 3. stupňa sa majú zvládnuť prerušením liečby vemurafenibom alebo znížením jeho dávky. Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene 4. stupňa sa majú zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby Cotellicom aj vemurafenibom (pozri časť 4.2).

Rabdomyolýza a vzostupy hladiny CPK

U pacientov liečených Cotellicom bola hlásená rabdomyolýza (pozri časť 4.8).

Ak sa diagnostikuje rabdomyolýza, liečba Cotellicom sa má prerušiť a hladiny CPK a iné príznaky sa majú kontrolovať až do úpravy ich stavu. V závislosti od závažnosti rabdomyolýzy môže byť potrebné zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Vzostupy hladiny CPK 3. a 4. stupňa vrátane asymptomatických vzostupov nad východiskovú hodnotu sa vyskytli aj u pacientov, ktorým bol podávaný Cotellic s vemurafenibom v klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Medián času do prvého výskytu vzostupu hladiny CPK 3. alebo 4. stupňa bol 16 dní (rozmedzie: 11 dní až 10 mesiacov); medián času do úplnej úpravy bol 16 dní (rozmedzie: 2 dni až 15 mesiacov).

Hladiny CPK a kreatinínu v sére sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby, aby sa stanovili ich východiskové hodnoty, a potom sa majú kontrolovať v mesačných intervaloch počas liečby alebo podľa klinickej indikácie. Ak je hladina CPK v sére zvýšená, treba zistiť, či sú prítomné prejavy a príznaky rabdomyolýzy, alebo iné príčiny. V závislosti od závažnosti príznakov alebo vzostupu hladiny CPK môže byť potrebné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Hnačka

U pacientov liečených Cotellicom boli hlásené prípady hnačky ≥ 3 . stupňa a závažnej hnačky. Hnačka sa má zvládnuť pomocou antidiaríka a podpornej starostlivosti. Pri hnačke ≥ 3 . stupňa, ktorá sa vyskytne napriek podpornej starostlivosti, sa má liečba Cotellicom a vemurafenibom pozastaviť, pokiaľ sa hnačka nezmierni na ≤ 1 . stupeň. Ak sa hnačka ≥ 3 . stupňa znovu vyskytne, dávka Cotellicu a vemurafenibu sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Liekové interakcie: inhibítory CYP3A4

Počas liečby Cotellicom sa treba vyhnúť súbežnému použitiu silných inhibítorov CYP3A. Je potrebná obozretnosť, ak sa stredne silný inhibítor CYP3A podáva súbežne s Cotellicom. Ak sa súbežnému použitiu silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli bezpečnosti a majú sa vykonať úpravy dávky, ak je to klinicky indikované (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Predĺženie QT

Ak počas liečby hodnota QTc presiahne 500 ms, pozrite si, prosím, časti 4.2 a 4.4 SPC vemurafenibu.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na kobimetinib

Inhibítory CYP3A

Kobimetinib sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A a u zdravých osôb sa hodnota AUC kobimetinibu zvýšila približne 7-násobne v prítomnosti silného inhibítora CYP3A (itakonazolu). Veľkosť tejto interakcie by u pacientov mohla byť potenciálne nižšia.

Silné inhibítory CYP3A (pozri časť 4.4)

Počas liečby Cotellicom sa treba vyhnúť súbežnému použitiu silných inhibítorov CYP3A. Silné inhibítory CYP3A zahŕňajú nasledujúce, ale neobmedzujú sa len na ne: ritonavir, kobicistat, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, posakonazol, nefazodón a grapefruitová šťava. Ak sa súbežnému použitiu silného inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli bezpečnosti. Pri krátkodobom používaní silných inhibítorov CYP3A (7 dní alebo kratšie) sa má zvážiť prerušenie liečby kobimetinibom počas obdobia používania inhibítora.

Stredne silné inhibítory CYP3A (pozri časť 4.4)

Je potrebná obozretnosť, ak sa kobimetinib podáva súbežne so stredne silnými inhibítormi CYP3A. Stredne silné inhibítory CYP3A zahŕňajú nasledujúce, ale neobmedzujú sa len na ne: amiodarón, erytromycín, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdín, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Keď sa kobimetinib podáva súbežne so stredne silným inhibítorom CYP3A, pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli bezpečnosti.

Mierne inhibítory CYP3A

Kobimetinib sa môže podávať súbežne s miernymi inhibítormi CYP3A bez potreby úpravy dávky.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie kobimetinibu so silným induktorom CYP3A sa v klinickej štúdií nehodnotilo, je však pravdepodobné zníženie expozície kobimetinibu. Preto sa treba vyhnúť súbežnému použitiu stredne silných a silných induktorov CYP3A (napr. karbamazepínu, rifampicínu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného). Má sa zvážiť použitie alternatívnych liečiv, ktoré nespôsobujú žiadnu alebo len minimálnu indukciu CYP3A. Vzhľadom na to, že koncentrácie kobimetinibu sú pravdepodobne významne znížené pri súbežnom podávaní stredne silných až silných induktorov CYP3A, jeho účinnosť u pacienta môže byť oslabená.

Inhibítory P-glykoproteínu

Kobimetinib je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie inhibítorov P-gp, ako napríklad cyklosporínu a verapamilu, môže potenciálne zvýšiť plazmatické koncentrácie kobimetinibu.

Účinky kobimetinibu na iné lieky

Substráty CYP3A a CYP2D6

Klinická štúdia liekových interakcií (drug-drug interaction, DDI) u pacientov so zhubnými nádorovými ochoreniami ukázala, že plazmatické koncentrácie midazolamu (citlivého substrátu CYP3A) a dextrometorfánu (citlivého substrátu CYP2D6) sa nezmenili v prítomnosti kobimetinibu.

Substráty CYP1A2

V podmienkach *in vitro* je kobimetinib potenciálnym induktorom CYP1A2, a preto môže znížiť expozíciu substrátov tohto enzýmu, napr. teofylínu. Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie DDI hodnotiace klinický význam tohto zistenia.

Substráty BCRP

V podmienkach *in vitro* je kobimetinib stredne silným inhibítorom BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka). Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie DDI hodnotiace toto zistenie a nie je možné vylúčiť klinicky významnú inhibíciu BCRP v čreve.

Iné protinádorové látky

Vemurafenib

U pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom sa nepreukázala žiadna klinicky významná lieková interakcia medzi kobimetinibom a vemurafenibom, a preto sa neodporúčajú žiadne úpravy dávok.

Účinok kobimetinibu na transportné systémy liekov

In vitro štúdie ukazujú, že kobimetinib nie je substrátom transportérov hepatálneho vychytávania OATP1B1, OATP1B3 a OCT1, tieto transportéry však slabo inhibuje. Klinický význam týchto zistení sa neskúmal.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali dva účinné spôsoby antikoncepcie, napríklad prezervatív alebo inú bariérovú metódu (so spermicídom, ak je dostupný), počas liečby Cotellicom a aspoň tri mesiace po ukončení liečby.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Cotellicu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryoletalitu a malformácie veľkých ciev a lebky u plodov (pozri časť 5.3). Cotellic sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch a po starostlivom zvážení potreby liečby u matky a rizika pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kobimetinib vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Cotellicom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kobimetinibu na fertilitu ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách, ale pozorovali sa nežiaduce účinky na reprodukčné orgány (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia je neznámy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cotellic má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U niektorých pacientov liečených kobimetinibom počas klinických štúdií boli hlásené poruchy zraku (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú poruchy zraku alebo akékoľvek iné nežiaduce účinky, ktoré môžu mať vplyv na uvedenú schopnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom sa hodnotila u 247 pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF v štúdiu GO28141. Medián času do objavenia sa prvých nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupňa bol 0,6 mesiaca v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní s 0,8 mesiaca v skupine s placebom plus vemurafenibom.

Bezpečnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom sa tiež hodnotila u 129 pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF v štúdiu NO25395. Bezpečnostný profil v štúdiu NO25395 sa zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v štúdiu GO28141.

V štúdiu GO28141 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ($> 20\%$) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom hnačka, vyrážka, nauzea, pyrexia, reakcia z fotosenzitivity, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi a vracanie. Načastejšími nežiaducimi reakciami ($> 20\%$) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s placebom plus vemurafenibom boli artralgia, alopecia a hyperkeratóza. Únava bola pozorovaná s podobnou frekvenciou v oboch skupinách.

Kompletné popisy všetkých nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou vemurafenibom pozrite, prosím v SPCvemurafenibu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) sú založené na výsledkoch získaných v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy III (GO28141), ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom v porovnaní so samotným vemurafenibom u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádium IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádium IV) s pozitivitou mutácie V600 génu BRAF.

Frekvencie ADR sú založené na analýzach bezpečnosti u pacientov liečených kobimetinibom a vemurafenibom s mediánom doby sledovania 11,2 mesiaca (dátum uzávierky údajov: 19 september 2014).

ADR, ktoré boli hlásené u pacientov s melanómom, sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie výskytu a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia:

Veľmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie, pri ktorých sa usúdilo, že súvisia s použitím Cotellicu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú ADR usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti a boli hlásené v súlade s NCI-CTCAE v. 4.0 (všeobecné kritériá toxicity) pre hodnotenie toxicity v štúdií GO28141.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie u pacientov liečených Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom v štúdií GO28141[^]

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Benígne malígne a nešpecifikovan novotvar (cysty a polypy)		Bazocelulárny karcinóm, spinocelulárny karcinóm kože**, keratoakantóm**	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia		
Poruchy metabolizmu a výživy		Dehydratácia, hypofosfatémia, hyponatriémia, hyperglykémia	
Poruchy oka	Serózna retinopatia ^a , rozmazané videnie	Porucha zraku	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy ciev	Hypertenzia, krvácanie*		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nauzea, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Fotosenzitivita ^b , vyrážka, makulopapulózna vyrážka, akneiformná dermatitída, hyperkeratóza**		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Rabdomyolýza***
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, zimnica		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina CPK v krvi, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT), zvýšená hladina ALP v krvi	Znížená ejekčná frakcia, zvýšená hladina bilirubínu v krvi	

[^] Dátum uzávierky údajov: 19 september 2014

* Prečítajte si, prosím, odsek *Krvácanie* v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

** Prečítajte si, prosím, odsek *Spinoceleulárny karcinóm kože, keratoakantóm a hyperkeratóza* v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

*** Prečítajte si, prosím, odsek *Rabdomyolýza* v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

^a Zahŕňa udalosti, ktorými sú chorioretinopatia aj odlúpenie sietnice, poukazujúce na seróznú retinopatiu (pozri časť 4.4)

^b Kombinovaný údaj zahŕňa hlásenia reakcie z fotosenzitivity, slnečnej popáleniny, solárnej dermatitídy, aktinickej elastózy

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie

Krvácavé príhody boli hlásené častejšie v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom ako v skupine s placebom plus vemurafenibom (všetky typy príhod a všetky stupne závažnosti: 13 % vs. 7 %). Medián času do prvého výskytu príhody bol 6,1 mesiaca v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom.

Väčšina príhod bola 1. alebo 2. stupňa a neboli závažné. Väčšina príhod odznela bez zmeny dávky Cotellicu. Najčastejšie príhody krvácania (vrátane intrakraniálneho krvácania a krvácania do gastrointestinálneho traktu) boli hlásené po uvedení lieku na trh. Riziko krvácania môže zvýšiť aj súbežné používanie antiagregačnej a anikoagulačnej liečby. V prípade výskytu krvácania postupujte podľa terapeutického postupu pre danú indikáciu (pozri časť 4.2 a 4.4).

Rabdomyolýza

Rabdomyolýza bola hlásená aj v období po uvedení lieku na trh. Prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické posúdenie a liečbu, ak je indikovaná, spolu s úpravou dávky Cotellicu alebo ukončením jeho podávania v závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2 a 4.4).

Fotosenzitivita

Fotosenzitivita sa pozorovala s vyššou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (47 % vs. 35 %). Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 4 % pacientov v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom plus vemurafenibom.

Nezistili sa žiadne zjavné trendy v čase do objavenia sa udalostí ≥ 3 . stupňa. V skupine s Cotellicom plus vemurafenibom sa prípady fotosenzitivity ≥ 3 . stupňa liečili primárnymi topicky podávanými liekmi v spojení s prerušením podávania dávok kobimetinibu aj vemurafenibu (pozri časť 4.2).

Pri podávaní Cotellicu ako jediného liečiva sa nepozorovali žiadne známky fotosenzitivity.

Spinocelulárny karcinóm kože, keratoakantóm a hyperkeratóza

Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený s nižšou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (všetky stupne: 3 % vs. 13 %). Keratoakantóm bol hlásený s nižšou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (všetky stupne: 2 % vs. 9 %). Hyperkeratóza bola hlásená s nižšou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (všetky stupne: 11 % vs. 30 %).

Serózna retinopatia

U pacientov liečených Cotellicom boli hlásené prípady seróznej retinopatie (pozri časť 4.4.). U pacientov, ktorí ohlásia novovzniknuté alebo zhoršujúce sa poruchy zraku, sa odporúča oftalmologické vyšetrenie. Seróznou retinopatiu je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Dysfunkcia ľavej komory

U pacientov užívajúcich Cotellic sa hlásil pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). EFLK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby, aby sa stanovila východisková hodnota, potom po prvom mesiaci liečby a aspoň každé 3 mesiace alebo podľa klinickej indikácie až do ukončenia liečby. Pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene

U pacientov liečených Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom sa pozorovali abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene, konkrétne zvýšenia hladín ALT, AST a ALP (pozri časť 4.4). Laboratórne vyšetrenia pečene treba vykonať pred začiatkom kombinovanej liečby a v mesačných intervaloch počas liečby, alebo častejšie, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi

V štúdií GO28141 sa asymptomatické zvýšenia hladiny CPK v krvi pozorovali s vyššou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (pozri časť 4.2 a 4.4). V každej liečebnej skupine v štúdií sa pozoroval jeden prípad rabdomyolýzy so súbežným zvýšením hladiny CPK v krvi.

V tabuľke 4 je poskytnutá frekvencia výskytu abnormálnych výsledkov laboratórných vyšetrení pečene a zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy všetkých stupňov a 3. - 4. stupňa.

Tabuľka 4 Laboratórne vyšetrenia funkcie pečene a iné laboratórne vyšetrenia sledované v štúdií fázy III, GO28141

Zmeny v údajoch hlásených z laboratórných vyšetrení	Kobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Všetky stupne	3. - 4. stupeň	Všetky stupne	3. - 4. stupeň
Funkčné vyšetrenie pečene				
Zvýšená hladina ALP	69	7	55	3
Zvýšená hladina ALT	67	11	54	5
Zvýšená hladina AST	71	7	43	2
Zvýšená hladina GGT	62	20	59	17
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	33	2	43	1
Abnormálne výsledky iných laboratórných vyšetrení				
Zvýšená hladina CPK v krvi	70	12	14	< 1

Osobitné skupiny pacientov

V štúdií fázy III s Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom vykonanej s pacientmi s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom (n = 247) bolo 183 pacientov (74 %) vo veku < 65 rokov a 44 pacientov (18 %) bolo vo veku 65 - 74 rokov, 16 pacientov (6 %) bolo vo veku 75 - 84 rokov a 4 pacienti (2 %) boli vo veku ≥ 85 rokov. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti (adverse events, AE), bol u pacientov vo veku < 65 rokov a u pacientov vo veku ≥ 65 rokov podobný. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov mali vyššiu pravdepodobnosť výskytu závažných nežiaducich udalostí (serious adverse events, SAEs) a AE vedúcich k ukončeniu liečby kobimetinibom ako pacienti vo veku < 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U osôb s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky. K dispozícii sú minimálne údaje o použití Cotellicu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má Cotellic používať obozretne.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa osôb s poruchou funkcie pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním v klinických štúdiách vykonaných s ľuďmi. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má liečba kobimetinibom pozostaviť a má sa začať s podpornou starostlivosťou. Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní kobimetinibom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EE02

Mechanizmus účinku

Kobimetinib je reverzibilný, selektívny, alosterický, perorálne podávaný inhibítor, ktorý blokuje dráhu mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAPK) tým, že cielene pôsobí na mitogénom aktivovanú kinázu (MEK) 1 regulovanú extracelulárnym signálom a MEK 2, čo vedie k inhibícii fosforylácie kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK) 1 a ERK 2. Kobimetinib preto blokuje proliferáciu buniek indukovanú dráhou MAPK prostredníctvom inhibície signalizačného uzla MEK1/2.

V predklinických modeloch sa preukázalo, že kombinácia kobimetinibu a vemurafenibu simultánne cielene pôsobí na V600E mutovaný proteín BRAF a na proteín MEK v melanómových bunkách, čím kombinácia týchto dvoch liečiv inhibuje reaktiváciu dráhy MAPK prostredníctvom MEK1/2, čo vedie k silnejšej inhibícii intracelulárnej signalizácie a k zníženej proliferácii nádorových buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti alebo účinnosti Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme ani u pacientov s nekožným malígnym melanómom.

Štúdia GO28141 (coBRIM)

Štúdia GO28141 je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom v porovnaní s vemurafenibom plus placebom u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádium IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádium IV) s pozitívou mutácie V600 génu BRAF.

Do štúdie GO28141 boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG rovným 0 a 1. Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG rovným alebo vyšším ako 2 boli zo štúdie vylúčení. Po potvrdení mutácie V600 génu BRAF pomocou testu na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF vykonaného na prístroji cobas® 4800 bolo 495 predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým melanómom randomizovaných na podávanie buď:

- placebo jedenkrát denne v 1. - 21. deň každého 28-dňového cyklu liečby a 960 mg vemurafenibu dvakrát denne v 1. - 28. deň, alebo
- Cotellicu 60 mg jedenkrát denne v 1. - 21. deň každého 28-dňového cyklu liečby a 960 mg vemurafenibu dvakrát denne v 1. - 28. deň

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) hodnotené skúšajúcim lekárom (investigator, INV). Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS), výskyt objektívnej odpovede na liečbu, trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DoR) hodnotené INV a PFS hodnotené nezávislým hodnotiacim pracoviskom (independent review facility, IRF).

Kľúčové východiskové charakteristiky zahŕňali: 58 % pacientov tvorili muži, medián veku bol 55 rokov (rozmedzie 23 až 88 rokov), 60 % malo metastatický melanóm v štádiu M1c a percentuálny podiel pacientov so zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy (LDH) bol 46,3 % v skupine s kobimetinibom plus vemurafenibom a 43,0 % v skupine s placebom plus vemurafenibom.

V štúdi GO28141 bolo 89 pacientov (18,1 %) vo veku 65 - 74 rokov, 38 pacientov (7,7 %) bolo vo veku 75 - 84 rokov a 5 pacientov (1,0 %) pacientov bolo vo veku 85 a viac rokov.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti zo štúdie GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib n = 247	Placebo + vemurafenib n = 248
Primárny koncový ukazovateľ^{a,f}		
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Medián (mesiace) (95% IS)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% IS) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele^{a,f}		
Celkové prežívanie (OS)^g		
Medián (mesiace) 95% IS	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Hazard ratio (95% IS) ^b	0,70 (95% IS: 0,55; 0,90) (p-hodnota = 0,0050 ^e)	
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95% IS) pre ORR ^c	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
Rozdiel v ORR (95% IS) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu		
Kompletná remisia	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Parciálna remisia	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabilizácia ochorenia	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Trvanie odpovede na liečbu (DoR)		
Medián DoR (mesiace) (95% IS pre medián)	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = nehodnotiteľné

^a Hodnotený a potvrdený skúšajúcim lekárom (INV) s využitím RECIST v1.1

^b Stratifikovaná analýza podľa geografickej oblasti a klasifikácie metastáz (štádium ochorenia)

^c S využitím Clopperovej-Pearsonovej metódy

^d S využitím Hauckovej-Andersonovej metódy

^e P-hodnota OS (0,0050) prekročila vopred stanovenú hranicu (p-hodnota <0,0499)

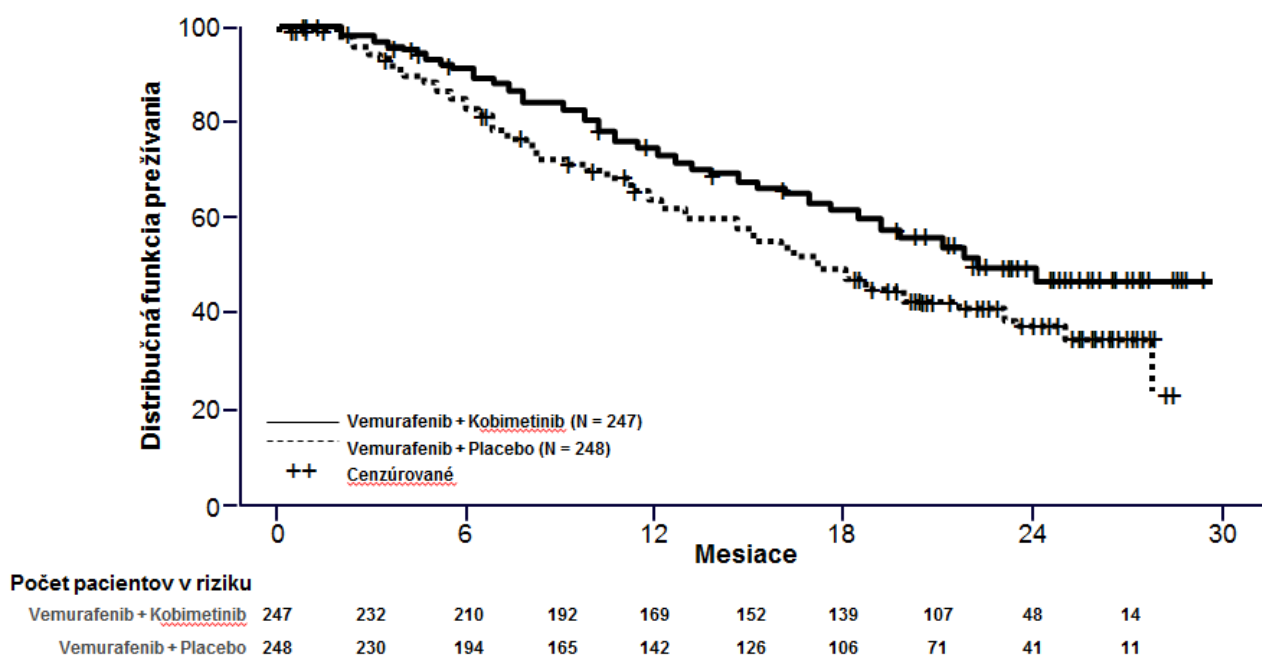
^f Dátum uzávierky údajov tejto aktualizovanej analýzy PFS a sekundárnych koncových parametrov ORR, BOR a DoR sa vykonal k dátumu 16. január 2015. Medián doby sledovania bol 14,2 mesiaca.

^g Dátum uzávierky údajov konečnej analýzy OS sa vykonal k dátumu 28. august 2015 a medián doby sledovania bol 18,5 mesiaca.

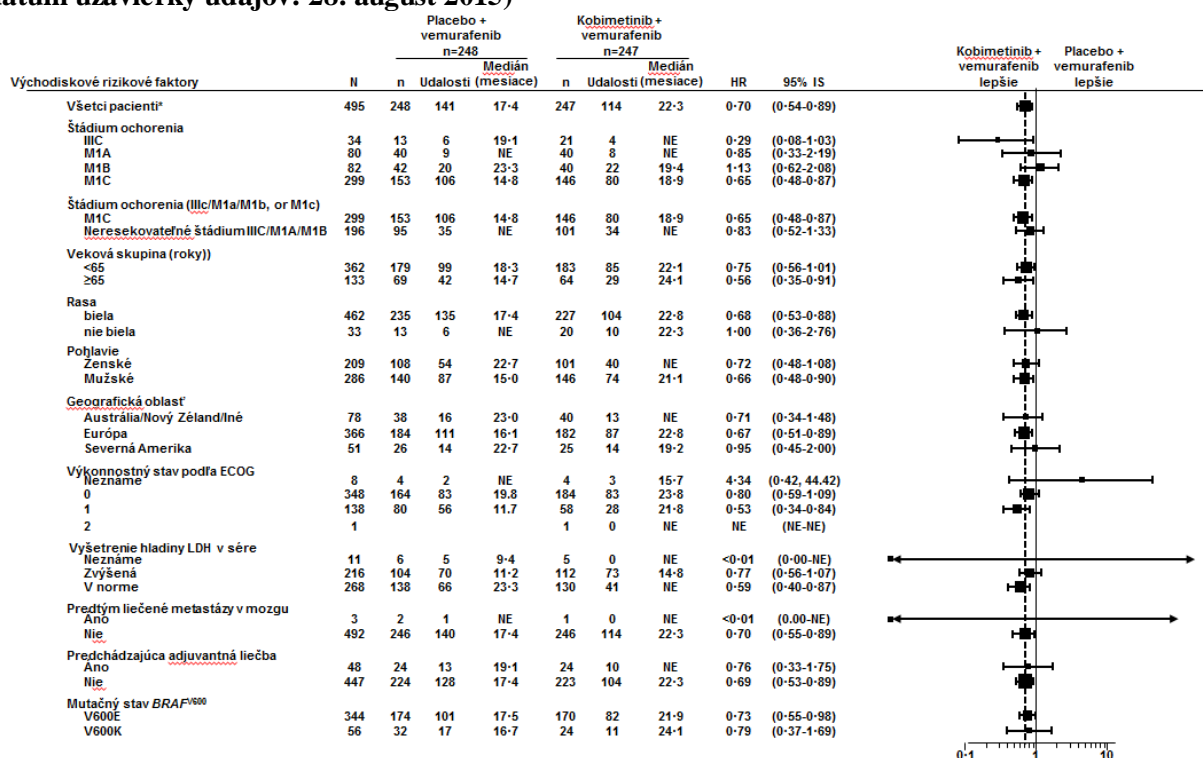
Primárna analýza štúdie GO28141 sa uskutočnila s dátumom uzávierky údajov 9. máj 2014. Významné zlepšenie v primárnom koncovom ukazovateli, ktorým bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom, sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (HR 0,51 (0,39; 0,68); p-hodnota < 0,0001). Medián odhadu PFS hodnoteného skúšajúcim lekárom bol 9,9 mesiaca pre skupinu s Cotellicom plus vemurafenibom vs. 6,2 mesiaca pre skupinu s placebom plus vemurafenibom. Medián odhadu nezávislého hodnotenia PFS bol 11,3 mesiaca pre skupinu s Cotellicom plus vemurafenibom vs. 6,0 pre skupinu s placebom plus vemurafenibom (HR 0,60 (0,45; 0,79); p-hodnota = 0,0003). Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR) v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom bol 67,6 % vs. 44,8 % v skupine s placebom plus vemurafenibom. Rozdiel v ORR bol 22,9 % (p-hodnota < 0,0001).

Konečná OS analýza štúdie GO28141 sa uskutočnila s dátumom uzávierky údajov 28. august 2015. Významné zlepšenie v OS sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (graf 1). Odhadovaný OS po 1. roku (75 %) a 2. roku (48 %) bol väčší v skupine Cotellic plus vemurafenib v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (64 % a 38 % v uvedenom poradí).

Graf 1 Kaplanove-Meierove krivky konečného celkového prežívania - populácia všetkých pacientov zaradených do analýzy (intent to treat population) (dátum uzávierky údajov: 28. august 2015)



Graf 2 Grafické zobrazenie nazývané „forest plot“ pre hodnoty hazard ratio konečného celkového prežitia na základe analýz podskupín - populácia všetkých zaradených do analýz (dátum uzávierky údajov: 28. august 2015)



Celkový zdravotný stav/kvalita života súvisiaca so zdravím udávané pacientmi sa hodnotili pomocou dotazníka kvality života EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny) - hlavných 30 otázok (Core 30) (QLQ-C30). Dosiahnuté výsledky všetkých oblastí fungovania a väčšina príznakov (nechutenstvo, zápcha, nauzea a vracanie, dyspnoe, bolesť, únava) ukázalo, že priemerná zmena v porovnaní s východiskovým stavom bola medzi dvoma liečebnými skupinami podobná a nepreukázala sa pri nich klinicky významná zmena (všetky dosiahnuté výsledky mali zmenu ≤ 10 -bodov v porovnaní s východiskovým stavom).

Štúdia NO25395 (BRIM7)

Účinnosť Cotellicu sa hodnotila v štúdiu fázy Ib, NO25395, ktorá bola usporiadaná tak, aby hodnotila bezpečnosť, znášanlivosť, farmakokinetiku a účinnosť Cotellicu, keď sa pridal k vemurafenibu na liečbu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF (zistenej pomocou testu na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF vykonaného na prístroji cobas® 4800).

V tejto štúdiu bolo 129 pacientov liečených Cotellicom a vemurafenibom: 63 pacientov predtým nepodstúpilo liečbu inhibítorom BRAF (BRAFi) a u 66 pacientov došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby vemurafenibom. Dvadsať pacientov spomedzi 63 pacientov predtým neliečených BRAFi podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu pokročilého melanómu, pričom vo väčšine (80 %) prípadov išlo o imunoterapiu.

Výsledky týkajúce sa populácie pacientov predtým neliečených BRAFi zo štúdie NO25395 sa vo všeobecnosti zhodovali s výsledkami zo štúdie GO28141. U pacientov predtým neliečených BRAFi (n = 63) bol výskyt objektívnej odpovede na liečbu 87 % vrátane kompletnej odpovede dosiahnutej u 16 % pacientov. Medián trvania odpovede na liečbu bol 14,3 mesiaca. U pacientov predtým neliečených BRAFi bol medián PFS 13,8 mesiaca, pričom medián doby sledovania bol 20,6 mesiaca.

U pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby vemurafenibom (n = 66), bol výskyt objektívnej odpovede na liečbu 15 %. Medián trvania odpovede na liečbu bol 6,8 mesiaca.

U pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby vemurafenibom, bol medián PFS 2,8 mesiaca s mediánom doby sledovania 8,1 mesiaca.

U pacientov, ktorí predtým nepodstúpili liečbu inhibítorom BRAF, bol celkový medián prežívania 28,5 mesiaca (95% IS: 23,3 – 34,6). U pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF, bolo celkový medián prežívania 8,4 mesiaca (95% IS: 6,7– 11,1).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Cotellicom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s malígnymi solídnymi tumormi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní 60 mg pacientom so zhubnými nádorovými ochoreniami vykazoval kobimetinib strednú rýchlosť absorpcie s mediánom T_{max} rovným 2,4 hodiny. Priemerná hodnota C_{max} v rovnovážnom stave bola 273 ng/ml a priemerná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážnom stave bola 4 340 ng.h/ml. Priemerný pomer kumulácie v rovnovážnom stave bol približne 2,4-násobný. Kobimetinib má lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávok od ~3,5 mg do 100 mg.

U zdravých osôb bola absolútna biologická dostupnosť kobimetinibu 45,9 % (90 % IS: 39,7 %, 53,1 %). Štúdia hmotnostnej rovnováhy sa uskutočnila so zdravými osobami a ukázala, že kobimetinib sa intenzívne metabolizuje a vylučuje stolicou. Absorbovaná frakcia bola ~88 %, čo svedčí o vysokej absorpcii a metabolizme pri prvom prechode pečenu.

U zdravých osôb sa farmakokinetika kobimetinibu nemení, keď sa podáva spolu s jedlom (jedlo s vysokým obsahom tuku) v porovnaní so stavom nalačno. Keďže jedlo nemení farmakokinetiku kobimetinibu, kobimetinib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

V podmienkach *in vitro* je väzba kobimetinibu na ľudské plazmatické bielkoviny 94,8 %. Nepozorovala sa žiadna preferenčná väzba na ľudské červené krvinky (pomer liečiva v krvi a plazme je 0,93).

U zdravých osôb, ktorým bola intravenózne podaná 2 mg dávka, bol distribučný objem 1 050 l. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol u pacientov so zhubnými nádorovými ochoreniami zdanlivý distribučný objem 806 l.

V podmienkach *in vitro* je kobimetinib substrátom P-gp. Prechod hematoencefalickou bariérou nie je známy.

Biotransformácia

Oxidácia prostredníctvom CYP3A a glukuronidácia prostredníctvom UGT2B7 sa javia ako hlavné metabolické dráhy kobimetinibu. Kobimetinib je prevládajúcou zložkou v plazme. V plazme sa nezistili žiadne oxidačné metabolity v množstve prevyšujúcom 10 % celkovej cirkulujúcej izotopom značenej látky ani metabolity špecifické pre ľudí. Nezmenený liek predstavoval 6,6 % podanej dávky v stolici a 1,6 % podanej dávky v moči, čo svedčí o tom, že kobimetinib sa primárne metabolizuje a minimálne sa vylučuje obličkami. *In vitro* údaje ukazujú, že kobimetinib nie je inhibítorom OAT1, OAT3 ani OCT2.

Eliminácia

Kobimetinib a jeho metabolity boli charakterizované v štúdiu hmotnostnej rovnováhy vykonanej so zdravými osobami. V priemere 94 % dávky sa vylúčilo v priebehu 17 dní. Kobimetinib sa intenzívne metabolizoval a vylučoval stolicou.

Po intravenóznom podaní 2 mg dávky kobimetinibu bol priemerný plazmatický klírens (CL) 10,7 l/h. Priemerný zdanlivý CL po perorálnom podaní 60 mg pacientom so zhubnými nádorovými ochoreniami bol 13,8 l/h.

Priemerný eliminačný polčas po perorálnom podaní kobimetinibu bol 43,6 hodiny (rozmedzie: 23,1 až 69,6 hodiny). Preto môže trvať až 2 týždne po ukončení liečby, kým dôjde k úplnému odstráneniu kobimetinibu zo systémovej cirkulácie.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pohlavie, rasa, etnická príslušnosť, východisková hodnota výkonnostného stavu podľa ECOG, mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemajú žiadny vplyv na farmakokinetiku kobimetinibu. Vek na začiatku štúdie a telesná hmotnosť na začiatku štúdie boli identifikované ako štatisticky významné kovarianty ovplyvňujúce klírens a distribučný objem kobimetinibu, v uvedenom poradí. Analýzy citlivosti však poukazujú na to, že ani jeden z týchto kovariantov nemá klinicky významný vplyv na expozíciu v rovnovážnom stave.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 210 žien a 277 mužov sa zistilo, že pohlavie nemá žiadny vplyv na expozíciu kobimetinibu.

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 133 pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa zistilo, že vek nemá žiadny vplyv na expozíciu kobimetinibu.

Porucha funkcie obličiek

Na základe predklinických údajov a štúdie hmotnostnej rovnováhy vykonanej s ľuďmi sa kobimetinib primárne metabolizuje a minimálne sa vylučuje obličkami. Nevykonala sa žiadna formálna farmakokinetická štúdia u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Populačná farmakokinetická analýza využívajúca údaje získané u 151 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CRCL) 60 až menej ako 90 ml/min), u 48 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CRCL 30 až menej ako 60 ml/min) a u 286 pacientov s normálnou funkciou obličiek (CRCL väčší ako alebo rovný 90 ml/min), ukázala, že CRCL nemá žiadny významný vplyv na expozíciu kobimetinibu.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemá vplyv na expozíciu kobimetinibu. K dispozícii sú minimálne údaje o použití Cotellicu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku kobimetinibu u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity s kobimetinibom sa neuskutočnili. Štandardné štúdie genotoxicity s kobimetinibom boli negatívne.

S kobimetinibom sa neuskutočnili žiadne štúdie na zvieratách špecificky zamerané na fertilitu. V štúdiách toxicity sa pozorovali degeneratívne zmeny v reprodukčnom tkanive vrátane zvýšenej apoptózy/nekrózy žltého telieska a epitelových buniek semenných mechúrikov, nadsemenníkov a pošvy u potkanov a epitelových buniek nadsemenníkov u psov. Klinický význam týchto nálezov je neznámy.

Keď sa kobimetinib podával gravidným potkanom, spôsobil embryoletalitu a malformácie veľkých ciev a lebky u plodov pri systémových expozíciách podobných expozícii dosahovanej u ľudí po podávaní odporúčanej dávky.

Kardiovaskulárna bezpečnosť kobimetinibu v kombinácii s vemurafenibom sa nehodnotila v podmienkach *in vivo*. V podmienkach *in vitro* spôsobil kobimetinib stredne silnú inhibíciu iónového kanálu hERG ($IC_{50} = 0,5 \mu\text{mol/l}$ [266 ng/ml]), ktorá je približne 18-násobne vyššia ako maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahnuté pri 60 mg dávke, ktorá má byť registrovaná (C_{max} neviazaného kobimetinibu = 14 ng/ml [0,03 $\mu\text{mol/l}$]).

V štúdiách toxicity na potkanoch a psoch sa zistili spravidla reverzibilné degeneratívne zmeny v kostnej dreni, gastrointestinálnom trakte, koži, týmuse, nadobličkách, pečeni, slezine, lymfatických uzlinách, obličkách, srdci, vaječníkoch a pošve pri expozíciách v plazme nižších ako sú klinicky účinné hladiny. Toxické účinky obmedzujúce veľkosť dávky zahŕňali ulcerácie kože, povrchové exsudáty a akantózu u potkanov a chronický aktívny zápal a degeneráciu pažeráka súvisiacu s rôznymi stupňami gastroenteropatie u psov.

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní vykonanej na juvenilných potkanoch bola systémová expozícia kobimetinibu 2- až 11-násobne vyššia na 10. deň po narodení ako na 38. deň po narodení, na ktorý bola expozícia podobná expozícii u dospelých potkanov. U juvenilných potkanov viedlo podávanie kobimetinibu k zmenám podobným tým, ktoré sa pozorovali v pivotných štúdiách toxicity na dospelých potkanoch vrátane reverzibilných degeneratívnych zmien v týmuse a pečeni, zníženej hmotnosti sleziny a štítnej/prištítnej žľazy, zvýšeného množstva fosforu, bilirubínu a erytrocytovej masy a zníženého množstva triacylglycerolov. U juvenilných zvierat došlo k úmrtiam pri dávke (3 mg/kg), ktorá nevedla k úmrtiam u dospelých zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/PVDC blister obsahujúci 21 tabliet. Každé balenie obsahuje 63 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1048/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Cotellic 20 mg filmom obalené tablety
kobimetinib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje kobimetinífbiumhemifumarát v množstve zodpovedajúcom 20 mg kobimetinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tablety obsahujú aj laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

63 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1048/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

cotellic

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Cotellic 20 mg filmom obalené tablety
kobimetinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cotellic 20 mg filmom obalené tablety kobimetinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cotellic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cotellic
3. Ako užívať Cotellic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cotellic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cotellic a na čo sa používa

Čo je Cotellic

Cotellic je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo kobimetinib.

Na čo sa Cotellic používa

Cotellic sa používa na liečbu dospelých pacientov s typom zhubného nádoru kože nazývaným melanóm, ktorý sa rozšíril do iných častí tela alebo ktorý sa nedá chirurgicky odstrániť.

- Používa sa v kombinácii s ďalším protinádorovým liekom nazývaným vemurafenib.
- Môže sa používať len u pacientov, ktorých zhubný nádor má zmenu (mutáciu) v bielkovine nazývanej „BRAF“. Pred začiatkom liečby vám váš lekár urobí test na prítomnosť tejto mutácie. Táto zmena mohla viesť k vzniku melanómu.

Ako Cotellic pôsobí

Cotellic cielene pôsobí na bielkovinu nazývanú „MEK“, ktorá je dôležitá pri regulovaní rastu nádorových buniek. Keď sa Cotellic používa v kombinácii s vemurafenibom (ktorý cielene pôsobí na zmenený proteín „BRAF“), ešte viac spomaľuje alebo zastavuje rast zhubného nádoru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cotellic

Neužívajte Cotellic

- ak ste alergický na kobimetinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Cotellic.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Cotellic, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- Krvácanie

Cotellic môže spôsobiť závažné krvácanie, hlavne do mozgu alebo žalúdka (*pozri aj „Závažné krvácanie“ v časti 4*). Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás objaví akékoľvek nezvyčajné krvácanie alebo ktorýkoľvek z týchto príznakov: bolesť hlavy, závrat, slabosť, krv v stolici alebo čierna stolica a vracanie krvi.

- Problémy s očami

Cotellic môže spôsobiť problémy s očami (*pozrite si aj „Problémy s očami (zrakom)“ v časti 4*). Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky: rozmazané videnie, skreslené videnie, čiastočná strata zraku alebo akékoľvek iné zmeny zraku počas liečby. Ak budete mať počas užívania Cotellicu akékoľvek novo vzniknuté alebo zhoršujúce sa problémy so zrakom, váš lekár vám musí vyšetriť oči.

- Problémy so srdcom

Cotellic môže znížiť množstvo krvi prečerpanej srdcom (*pozrite si aj „Problémy so srdcom“ v časti 4*). Pred začiatkom vašej liečby Cotellicom a počas nej vám váš lekár musí urobiť vyšetrenia, aby skontroloval, či vám srdce dostatočne prečerpáva krv. Bezodkladne informujte svojho lekára, ak máte pocit búšenia srdca, pocit rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca alebo ak sa u vás vyskytnú závraty, pocit točenia hlavy, dýchavičnosť, únava alebo opuch nôh.

- Problémy s pečňou

Cotellic môže zvýšiť množstvo niektorých pečňových enzýmov v krvi počas liečby. Váš lekár vám bude robiť krvné vyšetrenia, aby skontroloval ich množstvo a aby sledoval, či vám dostatočne funguje pečň.

- Problémy so svalmi

Cotellic môže spôsobiť zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy, čo je enzým nachádzajúci sa hlavne vo svaloch, v srdci a v mozgu. Môže to byť prejav poškodenia svalov (rabdomyolýzy) (*pozri aj „Problémy so svalmi“ v časti 4*). Váš lekár vám urobí krvné vyšetrenia, aby si to overil. Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov: bolesť svalov, svalové kŕče, slabosť svalov alebo tmavý alebo červený moč.

- Hnačka

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne hnačka. Závažná hnačka môže spôsobiť stratu telesných tekutín (dehydratáciu). Riadte sa pokynmi vášho lekára ohľadom toho, čo máte urobiť, aby ste pomohli predísť hnačke alebo aby ste ju vyliečili.

Deti a dospelajúci

Cotellic sa neodporúča podávať deťom a dospelajúcim. Účinky Cotellicu u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a Cotellic

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dôvodom je, že Cotellic môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Cotellic.

Informujte svojho lekára predtým, ako začnete užívať Cotellic, ak užívate:

Liek	Účel použitia lieku
itrakonazol, klaritromycín, erytromycín, telitromycín, vorikonazol, rifampicín, posakonazol, flukonazol, mikonazol	na niektoré plesňové a bakteriálne infekcie
ritonavir, kobicistat, lopinavir, delavirdín, amprenavir, fosamprenavir	na infekciu spôsobenú vírusom HIV
telaprevir	na hepatitídu C
nefazodón	na depresiu
amiodarón	na nepravidelný tlkot srdca
diltiazem, verapamil	na vysoký krvný tlak
imatinib	na rakovinu
karbamazepín, fenytoín	na záchvaty krčcov (epileptické záchvaty)
ľubovník bodkovaný	rastlinný liek používaný na liečbu depresie. Je dostupný bez lekárskeho predpisu.

Cotellic a jedlo a nápoje

Vyhňte sa užívaniu Cotellicu s grapefruitovou šťavou. Dôvodom je, že by mohla zvýšiť množstvo Cotellicu v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Cotellic sa neodporúča užívať počas tehotenstva - hoci sa účinky Cotellicu u tehotných žien nesledovali, môže spôsobiť trvalé poškodenie alebo vrodené chyby nenarodeného dieťaťa (plodu).
- Ak počas liečby Cotellicom alebo v priebehu 3 mesiacov po užití vašej poslednej dávky otehotníete, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.
- Nie je známe, či Cotellic prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, váš lekár sa s vami porozpráva o prínosoch a rizikách užívania Cotellicu.

Antikoncepcia

Ženy v plodnom veku musia používať dva účinné spôsoby antikoncepcie (zabránenia počatiu), napríklad prezervatív alebo inú bariérovú metódu (so spermicídum, ak je dostupný) počas liečby a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby. Opýtajte sa vášho lekára na antikoncepciu, ktorá je pre vás najvhodnejšia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cotellic môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Vyhňte sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov, ak máte problémy so zrakom alebo iné problémy, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť, napr. ak pociťujete závraty alebo únavu. Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

Cotellic obsahuje laktózu a sodík

Tablety obsahujú laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, skontaktujte sa so svojím lekárom lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Cotellic

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku sa užíva

Odporúčaná dávka je 3 tablety (celkovo 60 mg) jedenkrát denne.

- Tablety užívajte každý deň počas 21 dní (nazýva sa to „cyklus liečby“).
- Po 21 dňoch neužívajte žiadne tablety Cotellicu počas 7 dní. Počas tejto 7-dňovej prestávky v liečbe Cotellicom musíte pokračovať v užívaní vemurafenibu tak, ako vám povedal váš lekár.
- Začnite ďalší 21-dňový cyklus liečby Cotellicom po 7-dňovej prestávke.
- Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám zníži dávku alebo že vašu liečbu dočasne alebo natrvalo ukončí. Vždy užívajte Cotellic presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.

Užívanie lieku

- Prehltnite tablety vcelku a zapite vodou.
- Cotellic sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak budete vracať

Ak budete po užití Cotellicu vracať, neužite dodatočnú dávku Cotellicu v ten deň. Pokračujte v užívaní Cotellicu tak, ako zvyčajne, nasledujúci deň.

Ak užijete viac Cotellicu, ako máte

Ak užijete viac Cotellicu, ako máte, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi. Vezmite si so sebou balenie tohto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Cotellic

- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva viac ako 12 hodín, užite vynechanú dávku hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, vynechanú dávku preskočte. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Cotellic

Je dôležité pokračovať v užívaní Cotellicu tak dlho, ako vám ho váš lekár predpisuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám zníži dávku alebo že vašu liečbu dočasne alebo natrvalo ukončí.

Prečítajte si tiež, prosím, písomnú informáciu pre používateľa lieku s obsahom vemurafenibu, ktorý sa používa v kombinácii s Cotellicom.

Závažné vedľajšie účinky

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie alebo ak počas liečby dôjde k ich zhoršeniu.

Závažné krvácanie (časté: môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Cotellic môže spôsobiť závažné krvácanie, hlavne do mozgu alebo žalúdka. V závislosti od miesta krvácania môžu príznaky zahŕňať:

- bolesť hlavy, závrat alebo slabosť
- vracanie krvi
- bolesť brucha
- červenú alebo tmavú stolicu.

Problémy s očami (zrakom) (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Cotellic môže spôsobiť problémy s očami. Niektoré z týchto problémov s očami môžu byť dôsledkom „seróznej retinopatie“ (nahromadenia tekutiny pod sietnicou oka). Príznaky seróznej retinopatie zahŕňajú:

- rozmazané videnie
- skreslené videnie
- čiastočnú stratu zraku
- akékoľvek iné zmeny zraku.

Problémy so srdcom (časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Cotellic môže znížiť množstvo krvi prečerpanej srdcom. Príznaky môžu zahŕňať:

- pocit závratov
- pocit točenia hlavy
- pocit dýchavičnosti
- pocit únavy
- pocit búšenia srdca, pocit rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca
- opuch nôh.

Problémy so svalmi (menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Cotellic môže spôsobiť rozpad svalových vlákien (rabdomyolýza). Príznaky môžu zahŕňať:

- bolesť svalov
- svalové kŕče a slabosť svalov
- tmavý alebo červený moč.

Hnačka (veľmi častá: môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne hnačka a riadte sa pokynmi vášho lekára ohľadom toho, čo máte urobiť, aby ste pomohli predísť hnačke alebo aby ste ju vyliečili.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zvýšená citlivosť kože na slnečné žiarenie
- kožná vyrážka
- napínanie na vracanie (nauzea)
- horúčka
- zimnica
- zvýšené množstvo pečeňových enzýmov (zistené krvnými vyšetreniami)
- abnormálne (mimo normy) výsledky krvného vyšetrenia týkajúce sa kreatínfosfokinázy, čo je enzým nachádzajúci sa hlavne v srdci, v mozgu a v kostrovom svalstve
- vracanie
- kožná vyrážka s plochými ložiskami so zmenenou farbou alebo s vyvýšenými hrčkami podobnými akné
- vysoký krvný tlak
- anémia (nízky počet červených krviniek)
- krvácanie
- nezvyčajné stenčenie kože.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- niektoré typy zhubných nádorov kože, ako napríklad bazocelulárny karcinóm, spinocelulárny karcinóm kože a keratoakantóm
- dehydratácia, čo je stav, keď telo nemá dostatok tekutín
- znížené hladiny fosfátu alebo sodíka (zistené krvnými vyšetreniami)
- zvýšená hladina cukru (zistená krvnými vyšetreniami)
- zvýšené množstvo farbiva v pečeni (nazývaného „bilirubín“) v krvi. Prejavy zahŕňajú zožltnutie kože alebo očí
- zápal pľúc, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním a môže ohrozovať život (nazývaný „pneumonitída“).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cotellic

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cotellic obsahuje

- Liečivo je kobimetinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje kobimetinibiumhemifumarát v množstve zodpovedajúcom 20 mg kobimetinibu.
- Ďalšie zložky sú (pozri časť 2 „Cotellic obsahuje laktózu a sodík“):
 - monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý v jadre tablety; a
 - polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastenec vo filmovom obale.

Ako vyzerá Cotellic a obsah balenia

Cotellic filmom obalené tablety sú biele, okrúhle, s označením „COB“ na jednej strane. Dostupná je jedna veľkosť balenia: 63 tabliet (3 blistre po 21 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.