

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cotellic 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg kobimetiniba u obliku kobimetinib hemifumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 36 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, filmom obložene tablete promjera približno 6,6 mm, s utisnutom oznakom "COB" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cotellic je indiciran za primjenu u kombinaciji s vemurafenibom za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom mora započeti i nadzirati isključivo kvalificiran liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Prije početka ovoga liječenja, u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je melanomski tumor pozitivan na mutaciju BRAF V600 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Cotellic je 60 mg (3 tablete od 20 mg) jedanput na dan.

Cotellic se uzima u 28-dnevnim ciklusima. Svaka se doza sastoji od tri tablete od 20 mg (60 mg), a uzima se jedanput na dan tijekom 21 uzastopnog dana (od 1. do 21. dana ciklusa liječenja), nakon čega slijedi 7-dnevna pauza (od 22. do 28. dana ciklusa). Svaki sljedeći ciklus liječenja lijekom Cotellic treba započeti nakon što prođe 7-dnevna pauza u liječenju.

Za informacije o doziranju vemurafeniba vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Cotellic treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude imao koristi od njega ili dok se ne razvije neprihvatljiva toksičnost (vidjeti Tablicu 1 u nastavku).

Propuštene doze

Ako se doza propusti, može se uzeti do 12 sati prije vremena predviđenog za sljedeću dozu kako bi se održao raspored uzimanja jedanput na dan.

Povraćanje

Ako bolesnik povraća nakon primjene lijeka Cotellic, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana, već treba nastaviti liječenje sutradan, prema uobičajenom rasporedu.

Općenite prilagodbe doze

Odluka o smanjenju doze jednoga ili obaju lijekova treba se temeljiti na propisivačevoj procjeni sigurnosti ili podnošljivosti u pojedinoga bolesnika. Prilagođavanje doze lijeka Cotellic ne ovisi o prilagođavanju doze vemurafeniba.

Ako se doze propuste zbog toksičnosti, te se doze ne smiju nadomjestiti. Nakon što se doza jednom smanji, naknadno se više ne smije povećavati.

U Tablici 1 navode se općenite smjernice za prilagođavanje doze lijeka Cotellic.

Tablica 1 Preporučene prilagodbe doze lijeka Cotellic

Stupanj (CTC-AE)*	Preporučena doza lijeka Cotellic
1. stupanj ili 2. stupanj (podnošljivo)	Ne smanjivati dozu. Održavati dozu lijeka Cotellic od 60 mg jedanput na dan (3 tablete).
2. stupanj (nepodnošljivo) ili 3./4. stupanj	
Prvi nastup	Privremeno prekinuti liječenje dok se ne postigne ≤ 1. stupanj, a zatim ponovno započeti liječenje dozom od 40 mg jedanput na dan (2 tablete)
Drugi nastup	Privremeno prekinuti liječenje dok se ne postigne ≤ 1. stupanj, a zatim ponovno započeti liječenje dozom od 20 mg jedanput na dan (1 tableta)
Treći nastup	Razmotriti trajnu obustavu liječenja

* Intenzitet kliničkih nuspojava ocijenjena prema verziji 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTC-AE, v4.0)

Preporuka za prilagodbu doze kod krvarenja

Događaji 4. stupnja ili cerebralno krvarenje: Liječenje lijekom Cotellic treba privremeno prekinuti. Liječenje lijekom Cotellic treba trajno obustaviti kod događaja krvarenja koji se pripisuju lijeku Cotellic.

Događaji 3. stupnja: Liječenje lijekom Cotellic treba privremeno prekinuti tijekom evaluacije događaja kako bi se izbjegao eventualni doprinos tom događaju. Nema podataka o učinkovitosti prilagođavanja doze lijeka Cotellic u slučaju događaja krvarenja. Kada se razmatra ponovno uvođenje liječenja lijekom Cotellic, treba se voditi kliničkom procjenom. Primjena vemurafeniba može se nastaviti kada se prekine liječenje lijekom Cotellic, ako je to klinički indicirano.

Savjeti za prilagodbu doze kod disfunkcije lijeve klijetke

Ako se srčane nuspojave pripisuju lijeku Cotellic i ako se ne poboljšaju nakon privremenog prekida primjene lijeka, potrebno je razmotriti trajnu obustavu liječenja lijekom Cotellic.

Tablica 2 Prilagodbe preporučene doze lijeka Cotellic u bolesnika sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) u odnosu na početnu vrijednost

Bolesnik	Vrijednost LVEF-a	Prilagodba preporučene doze lijeka Cotellic	Vrijednost LVEF-a nakon privremenog prekida liječenja	Preporučena dnevna doza lijeka Cotellic
Asimptomatski	≥ 50% (ili 40 – 49% i apsolutno smanjenje za < 10% u odnosu na početnu vrijednost)	Nastaviti liječenje trenutnom dozom	N/P	N/P
	< 40% (ili 40 – 49% i apsolutno smanjenje za ≥ 10% u odnosu na početnu vrijednost)	Prekinuti liječenje na 2 tjedna	Apsolutno smanjenje za < 10% u odnosu na početnu vrijednost	Prvi nastup: 40 mg
				Drugi nastup: 20 mg
				Treći nastup: trajna obustava liječenja
			< 40% (ili apsolutno smanjenje za ≥ 10% u odnosu na početnu vrijednost)	Trajna obustava liječenja
Simptomatski	N/P	Prekinuti liječenje na 4 tjedna	Asimptomatsko stanje i apsolutno smanjenje za < 10% u odnosu na početnu vrijednost	Prvi nastup: 40 mg
				Drugi nastup: 20 mg
				Treći nastup: trajna obustava liječenja
			Asimptomatsko stanje i < 40% (ili apsolutno smanjenje za ≥ 10% u odnosu na početnu vrijednost)	Trajna obustava liječenja
			Simptomatsko stanje neovisno o LVEF-u	Trajna obustava liječenja

N/P = nije primjenjivo

Ako je klinički indicirano, liječenje vemurafenibom može se nastaviti nakon prilagodbe doze lijeka Cotellic.

Savjeti za prilagodbu doze kod rabdomiolize i povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK)

Rabdomioliza ili simptomatsko povišenje vrijednosti CPK-a

Liječenje lijekom Cotellic treba privremeno prekinuti. Ako se rabdomioliza ili simptomatsko povišenje vrijednosti CPK-a ne poboljšaju unutar 4 tjedna, liječenje lijekom Cotellic treba trajno obustaviti. Ako se težina smanji za najmanje jedan stupanj unutar 4 tjedna, Cotellic se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za 20 mg, ako je to klinički indicirano. Potrebno je pomno nadzirati bolesnike. Primjena vemurafeniba može se nastaviti nakon prilagodbe doze lijeka Cotellic.

Asimptomatsko povišenje vrijednosti CPK-a

4. stupnja: Liječenje lijekom Cotellic treba privremeno prekinuti. Ako se povišene vrijednosti CPK-a ne poboljšaju do ≤ 3 . stupnja unutar 4 tjedna od privremenog prekida, liječenje lijekom Cotellic treba trajno obustaviti. Ako se CPK poboljša do ≤ 3 . stupnja unutar 4 tjedna, Cotellic se može ponovno uvesti ako je to klinički indicirano, u dozi smanjenoj za 20 mg i bolesnika treba pomno nadzirati. Primjena vemurafeniba može se nastaviti nakon prilagodbe doze lijeka Cotellic.

≤ 3 . stupnja: Nakon što se isključi rabdomioliza, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Cotellic.

Savjeti za prilagodbu doze lijeka Cotellic kod primjene s vemurafenibom

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara

U slučaju odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara 1. i 2. stupnja, liječenje lijekom Cotellic i vemurafenibom treba nastaviti propisanom dozom.

3. stupanj: Liječenje lijekom Cotellic treba nastaviti propisanom dozom. Doza vemurafeniba može se smanjiti sukladno kliničkoj indicaciji. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za vemurafenib.

4. stupanj: Liječenje lijekom Cotellic i vemurafenibom treba se privremeno prekinuti. Ako se odstupanja u laboratorijskim vrijednostima poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 4 tjedna, liječenje lijekom Cotellic treba ponovno započeti dozom umanjenom za 20 mg, a liječenje vemurafenibom klinički odgovarajućom dozom, sukladno njegovu sažetku opisa svojstava lijeka.

Liječenje lijekom Cotellic i vemurafenibom mora se trajno obustaviti ako se odstupanja u laboratorijskim vrijednostima ne poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 4 tjedna ili ako nakon početnog poboljšanja ponovno dođe do odstupanja 4. stupnja.

Fotoosjetljivost

Fotoosjetljivost ≤ 2 . stupnja (podnošljivu) treba zbrinuti potpornom negom.

Fotoosjetljivost 2. stupnja (nepodnošljiva) ili ≥ 3 . stupnja: Primjenu lijeka Cotellic i vemurafeniba treba prekinuti dok se fotoosjetljivost ne ublaži do ≤ 1 . stupnja. Liječenje lijekom Cotellic može se ponovno započeti bez promjene doze. Dozu vemurafeniba treba smanjiti sukladno kliničkoj indicaciji; za više informacija vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za vemurafenib.

Osip

Osip se može javiti i kod liječenja lijekom Cotellic i kod liječenja vemurafenibom. Primjena lijeka Cotellic i/ili vemurafeniba može se privremeno prekinuti i/ili se njihova doza može smanjiti, sukladno kliničkoj indicaciji.

Uz to:

Osip ≤ 2 . stupnja (podnošljiv) treba zbrinuti potpornom negom. Liječenje lijekom Cotellic može se nastaviti bez prilagodbe doze.

Akneiformni osip 2. stupnja (nepodnošljiv) ili ≥ 3 . stupnja: Treba se pridržavati općenitih preporuka za prilagođavanje doze lijeka Cotellic navedenih u Tablici 1. Liječenje vemurafenibom može se nastaviti nakon prilagodbe doze lijeka Cotellic (ako je to klinički indicirano).

Neakneiformni ili makulopapularni osip 2. stupnja (nepodnošljiv) ili ≥ 3 . stupnja: Liječenje lijekom Cotellic može se nastaviti bez prilagodbe doze, ako je to klinički indicirano. Primjena vemurafeniba može se privremeno prekinuti i/ili se njegova doza može smanjiti; za više informacija vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za vemurafenib.

Produljenje QT intervala

Ako se tijekom liječenja QTc interval produlji na više od 500 ms, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za vemurafenib (dio 4.2) za informacije o prilagodbi doze vemurafeniba. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Cotellic kada se uzima u kombinaciji s vemurafenibom.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Budući da postoji minimalna količina podataka o primjeni lijeka Cotellic u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, učinak se ne može isključiti. Cotellic treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije mogu imati povećane koncentracije nevezanog kobimetiniba u plazmi u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2). Kod primjene lijeka Cotellic može doći do odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara i stoga je potreban oprez u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji nisu bijele rase

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cotellic u bolesnika koji nisu bijele rase nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cotellic u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no nije moguće dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Cotellic je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele, s vodom. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije primjene lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom, u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na mutaciju BRAF V600.

Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom liječenja BRAF inhibitorom

Ograničeni su podaci o primjeni kombinacije lijeka Cotellic i vemurafeniba u bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom prethodnog liječenja BRAF inhibitorom. Ti podaci pokazuju da će djelotvornost ove kombinacije u tih bolesnika biti manja (vidjeti dio 5.1). Stoga je prije liječenja ovom kombinacijom u toj populaciji bolesnika prethodno liječenih BRAF inhibitorom potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja. Redoslijed liječenja nakon progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom nije ustanovljen.

Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u bolesnika s moždanim metastazama

Ograničeni podaci pokazuju da je sigurnost kombinacije lijeka Cotellic i vemurafeniba u bolesnika s melanomom pozitivnim na mutaciju BRAF V600 koji je metastazirao u mozak u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom. U tih bolesnika nije procijenjena djelotvornost kombinacije lijeka Cotellic i vemurafeniba. Intrakranijsko djelovanje lijeka Cotellic nije poznato (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Krvarenje

Mogu nastupiti događaji krvarenja, uključujući događaje većeg krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika s dodatnim rizičnim čimbenicima za krvarenje, kao što su moždane metastaze, i/ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja (uključujući antitrombocitne lijekove ili antikoagulanse). Za liječenje krvarenja vidjeti dio 4.2.

Serozna retinopatija

U bolesnika liječenih MEK inhibitorima, uključujući Cotellic, primijećena je serozna retinopatija (nakupljanje tekućine unutar slojeva mrežnice) (vidjeti dio 4.8). Većina događaja prijavljena je kao korioretinopatija ili odvajanje mrežnice.

Medijan vremena do prvog nastupa događaja serozne retinopatije iznosio je 1 mjesec (raspon: 0 - 9 mjeseci). Većina događaja primijećenih u kliničkim ispitivanjima povukla se ili poboljšala do asimptomatskog 1. stupnja nakon privremenog prekida primjene ili smanjenja doze.

Bolesnike je potrebno pregledati pri svakom posjetu kako bi se utvrdili mogući simptomi novih ili pogoršanje postojećih poremećaja vida. Ako se utvrde simptomi novih ili pogoršanje postojećih poremećaja vida, preporučuje se oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira serozna retinopatija, liječenje lijekom Cotellic treba odgoditi dok se vidni simptomi ne poboljšaju do ≤ 1 . stupnja. Serozna retinopatija može se zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Disfunkcija lijeve klijetke

U bolesnika liječenih lijekom Cotellic prijavljeno je smanjenje LVEF-a u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.8). Medijan vremena do prvog nastupa događaja iznosio je 4 mjeseca (raspon: 1 – 13 mjeseci).

LVEF je potrebno procijeniti prije početka liječenja radi utvrđivanja početnih vrijednosti, potom nakon prvog mjeseca liječenja, a zatim najmanje svaka 3 mjeseca ili sukladno kliničkoj indikaciji do prekida liječenja. Smanjenje LVEF-a od početne vrijednosti može se zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

U svih bolesnika koji nastave liječenje smanjenom dozom lijeka Cotellic, potrebno je odrediti LVEF nakon približno 2 tjedna, 4 tjedna, 10 tjedana i 16 tjedana, a zatim sukladno kliničkoj indikaciji.

Bolesnici s početnim LVEF-om ispod donje granice normale (DGN) koju propisuje ustanova ili ispod 50% nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara mogu nastupiti kada se Cotellic primjenjuje u kombinaciji s vemurafenibom kao i kod monoterapije vemurafenibom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za vemurafenib).

U bolesnika liječenih lijekom Cotellic plus vemurafenibom primijećena su odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara, osobito povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i alkalne fosfataze (ALP) (vidjeti dio 4.8).

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara treba kontrolirati laboratorijskim pretragama jetrene funkcije prije početka kombiniranog liječenja te jednom mjesečno tijekom liječenja ili češće, sukladno kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.2).

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara 3. stupnja treba zbrinuti privremenim prekidom liječenja vemurafenibom ili smanjenjem njegove doze. Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara 4. stupnja treba zbrinuti privremenim prekidom liječenja, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja i lijekom Cotellic i vemurafenibom (vidjeti dio 4.2).

Rabdomioliza i povišenje vrijednosti CPK-a

U bolesnika koji primaju Cotellic prijavljena je rabdomioliza (vidjeti dio 4.8).

Ako se dijagnosticira rabdomioliza, liječenje lijekom Cotellic treba privremeno prekinuti, a vrijednosti CPK-a i druge simptome pratiti do povlačenja. Ovisno o težini rabdomiolize, možda će biti potrebno smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali Cotellic zajedno s vemurafenibom javila su se i povišenja CPK-a 3. i 4. stupnja, uključujući asimptomatska povišenja iznad početne vrijednosti (vidjeti dio 4.8). Medijan vremena do prvog nastupa povišenja vrijednosti CPK-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 16. dana (raspon: 11 dana do 10 mjeseci); medijan vremena do potpunog povlačenja bio je 16 dana (raspon: 2 dana do 15 mjeseci).

Vrijednosti CPK-a i kreatinina u serumu treba izmjeriti prije započinjanja liječenja, kako bi se utvrdile početne vrijednosti, a zatim pratiti jednom mjesečno tijekom liječenja ili sukladno kliničkoj indikaciji. Ako su vrijednosti CPK u serumu povišene, treba provjeriti postoje li znakovi i simptomi rabdomiolize ili drugih uzroka. Ovisno o težini simptoma ili povišenja vrijednosti CPK-a, možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Proljev

U bolesnika liječenih lijekom Cotellic prijavljeni su slučajevi proljeva ≥ 3 . stupnja i ozbiljnog proljeva. Proljev treba zbrinuti antidijaroicima i potpornim liječenjem. Ako se unatoč potpornom liječenju razvije proljev ≥ 3 . stupnja, primjenu lijeka Cotellic i vemurafeniba treba prekinuti sve dok se proljev ne poboljša do ≤ 1 . stupnja. Ako se proljev ≥ 3 . stupnja ponovno pojavi, potrebno je smanjiti doze lijeka Cotellic i vemurafeniba (vidjeti dio 4.2).

Interakcije između lijekova: Inhibitori CYP3A

Tijekom liječenja lijekom Cotellic treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A. Potreban je oprez ako se istodobno s lijekom Cotellic primjenjuje umjeren inhibitor CYP3A. Ako se istodobna primjena snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava te prilagoditi dozu ako je to klinički indicirano (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Produljenje QT intervala

Ako se tijekom liječenja QTc interval produlji na više od 500 ms, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za vemurafenib.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na kobimetinib

Inhibitori CYP3A

Budući da se kobimetinib metabolizira putem CYP3A, njegov se AUC povećao približno 7 puta kod primjene snažnog inhibitora CYP3A (itakonazola) u zdravih ispitanika. Opseg te interakcije mogao bi biti manji u bolesnika.

Snažni inhibitori CYP3A (vidjeti dio 4.4)

Tijekom liječenja kobimetinibom potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A. Snažni inhibitori CYP3A uključuju, između ostalih, ritonavir, kobicistat, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, posakonazol, nefazodon i sok od grejpa. Ako se istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava. Ako se inhibitori CYP3A primjenjuju kratkotrajno (7 dana ili manje), treba razmotriti privremeni prekid liječenja kobimetinibom tijekom primjene inhibitora.

Umjereni inhibitori CYP3A (vidjeti dio 4.4)

Potreban je oprez ako se kobimetinib primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A. Umjereni inhibitori CYP3A uključuju, između ostalih, amiodaron, eritromicin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Kada se kobimetinib primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP3A, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava.

Blagi inhibitori CYP3A

Kobimetinib se može primjenjivati istodobno s blagim inhibitorima CYP3A bez prilagodbe doze.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena kobimetiniba sa snažnim induktorima CYP3A nije se ocjenjivala u kliničkom ispitivanju, ali vjerojatno bi dovela do smanjene izloženosti kobimetinibu. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu umjerenih i snažnih induktora CYP3A (npr. karbamazepina, rifampicina, fenitoina i gospine trave). Treba razmotriti druge lijekove koji ne induciraju ili minimalno induciraju CYP3A. S obzirom da će koncentracije kobimetiniba vjerojatno biti značajno smanjene pri istodobnoj primjeni s

umjerenim do snažnim induktorima CYP3A, moguće je da će njegova djelotvornost kod bolesnika biti smanjena.

Inhibitori P-glikoproteina

Kobimetinib je supstrat P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena inhibitora P-gp-a, poput ciklosporina i verapamila, može povećati plazmatske koncentracije kobimetiniba.

Učinci kobimetiniba na druge lijekove

Supstrati CYP3A i CYP2D6

Kliničko ispitivanje interakcija između lijekova u bolesnika oboljelih od raka pokazalo je da prisutnost kobimetiniba ne mijenja plazmatske koncentracije midazolama (osjetljiva supstrata CYP3A) ni deksmetorfana (osjetljiva supstrata CYP2D6).

Supstrati CYP1A2

Budući da je kobimetinib potencijalni induktor CYP1A2 *in vitro*, može smanjiti izloženost supstratima ovoga enzima, npr. teofilinu. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija između lijekova kojima bi se ocijenio klinički značaj tog nalaza.

Supstrati BCRP

In vitro, kobimetinib je umjereni inhibitor proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija između lijekova kojima bi se ocijenio taj nalaz te se ne može isključiti klinički značajna inhibicija BCRP-a u crijevima.

Ostali lijekovi za liječenje raka

Vemurafenib

Nema dokaza klinički značajne interakcije između kobimetiniba i vemurafeniba u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom i stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu.

Učinci kobimetiniba na sustave prijenosa lijekova

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da kobimetinib nije supstrat jetrenih prijenosnika za unos tvari OATP1B1, OATP1B3 i OCT1, ali blago inhibira te prijenosnike. Nije istražen klinički značaj tih nalaza.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom liječenja lijekom Cotellic i još najmanje tri mjeseca po završetku liječenja koriste dvije učinkovite metode kontracepcije, poput prezervativa ili neke druge mehaničke metode (po mogućnosti sa spermicidom).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Cotellic u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na embrioletnost te malformacije velikih krvnih žila i lubanje ploda (vidjeti dio 5.3). Cotellic se u trudnoći smije primjenjivati samo kada je to neophodno, nakon pažljive procjene majčinih potreba i rizika za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kobimetinib u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Cotellic uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju kobimetiniba na plodnost ljudi. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama, ali primijećeni su štetni učinci na reproduktivne organe (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj toga nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cotellic malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika liječenih kobimetinibom tijekom kliničkih ispitivanja prijavljeni su poremećaji vida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako primijete poremećaje vida ili bilo koje druge štetne učinke koji bi mogli utjecati na njihovu sposobnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom ocjenjivala se u 247 bolesnika s uznapredovalim melanomom s mutacijom BRAF V600 u ispitivanju GO28141. Medijan vremena do nastupa prvih nuspojava ≥ 3 . stupnja iznosio je 0,6 mjeseci u skupini koja je primala Cotellic plus vemurafenib i 0,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus vemurafenib.

Sigurnost lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom ocjenjivala se i u 129 bolesnika s uznapredovalim melanomom s mutacijom BRAF V600 u ispitivanju NO25395. Sigurnosni profil u ispitivanju NO25395 bio je u skladu s onim primijećenim u ispitivanju GO28141.

U ispitivanju GO28141, najčešće nuspojave ($> 20\%$) primijećene s većom učestalošću u skupini koja je primala Cotellic plus vemurafenib bile su proljev, osip, mučnina, pireksija, reakcija fotoosjetljivosti, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi i povraćanje. Najčešće nuspojave ($> 20\%$) primijećene s većom učestalošću u skupini koja je primala placebo plus vemurafenib bile su artralgiya, alopecija i hiperkeratoza. Umor je u obje skupine primijećen sa sličnom učestalošću.

Za cjeloviti opis svih neželjenih učinaka povezanih s liječenjem vemurafenibom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za vemurafenib.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka temelje se na rezultatima iz multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze III (GO28141) u kojem su se ocjenjivale sigurnost i djelotvornost lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u odnosu na monoterapiju

vemurafenibom u prethodno neliječenih bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim (stadij IIIc) ili metastatskim melanomom (stadij IV), koji su bili pozitivni na mutaciju BRAF V600.

Učestalost nuspojava određena je na temelju analize sigurnosti primjene u bolesnika liječenih kobimetinibom plus vemurafenibom, uz medijan trajanja praćenja od 11,2 mjeseca (podaci prikupljeni do 19. rujna 2014.).

Nuspojave prijavljene u bolesnika s melanomom navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije:

vrlo često $\geq 1/10$

često $\geq 1/100$ i $< 1/10$

manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

vrlo rijetko $< 1/10\ 000$

U Tablici 3 navode se nuspojave koje se smatraju povezanim s primjenom lijeka Cotellic. Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema težini, a prijavljene su u skladu s verzijom 4.0 kriterija Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE, v4.0) za ocjenu toksičnosti u ispitivanju GO28141.

Tablica 3 Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u ispitivanju GO28141[^]

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		karcinom bazalnih stanica, planocelularni karcinom kože**, keratoakantom**	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija, hipofosfatemija, hiponatrijemija, hiperglikemija	
Poremećaji oka	serozna retinopatija ^a , zamagljen vid	poremećaj vida	
Krvožilni poremećaji	hipertenzija, krvarenje*		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		pneumonitis	
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, povraćanje, stomatitis		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fotoosjetljivost ^b , osip, makulopapularni osip, akneiformni dermatitis, hiperkeratoza ^{**} , pruritus ^c , suha koža ^c		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza ^{***}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, zimica, periferni edem ^c		
Pretrage	povišene vrijednosti CPK-a u krvi, povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT), povišene vrijednosti ALP-a u krvi	smanjena ejakcijska frakcija, povišene vrijednosti bilirubina u krvi	

^a Podaci prikupljeni do 19. rujna 2014.

^{*} Vidjeti odlomak *Krvarenje* u dijelu "Opis odabranih nuspojava"

^{**} Vidjeti odlomak *Planocelularni karcinom kože, keratoakantom i hiperkeratoza* u dijelu "Opis odabranih nuspojava"

^{***} Vidjeti odlomak *Rabdomioliza* u dijelu "Opis odabranih nuspojava"

^a Uključuje i događaje korioreretinopatije i događaje odvajanja mrežnice koji upućuju na seroznu retinopatiju (vidjeti dio 4.4)

^b Ukupan broj uključuje prijavljene slučajeve reakcija fotoosjetljivosti, sunčanih opekline, solarnog dermatitisa i aktiničke elastoze

^c Nuspojave utvrđene u ispitivanju kobimetiniba u monoterapiji (ML29733; ispitivanje u SAD-u). Međutim, ove nuspojave su zabilježene i za kobimetinib u kombinaciji s vemurafenibom u kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom.

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Događaji krvarenja češće su prijavljivani u skupini koja je primala Cotellic plus vemurafenib nego u onoj koja je primala placebo plus vemurafenib (sve vrste i stupnjevi: 13% naspram 7%). Medijan vremena do prvog nastupa u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom iznosio je 6,1 mjesec.

Većina događaja bila je 1. ili 2. stupnja težine te nije bila ozbiljna. Većina događaja povukla se bez promjene doze lijeka Cotellic. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji većeg krvarenja (uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje). Rizik od krvarenja može biti povećan kod istodobne primjene antitrombocitnih lijekova ili antikoagulanasa. Nastupi li krvarenje, treba ga liječiti sukladno kliničkoj indikaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rabdomioliza

Prijavljena je rabdomioliza u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi ili simptomi rabdomiolize nalažu odgovarajuću kliničku procjenu i liječenje sukladno indikaciji, uz prilagodbu doze lijeka Cotellic ili obustavu liječenja sukladno težini nuspojave (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Fotoosjetljivost

Fotoosjetljivost je primijećena s većom učestalošću u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom nego u onoj koja je primala placebo plus vemurafenib (47% naspram 35%). Većina događaja bila je 1. ili 2. stupnja težine, dok su se događaji ≥ 3 . stupnja javili u 4% bolesnika u skupini koja je primala Cotellic plus vemurafenib naspram 0% bolesnika u skupini koja je primala placebo plus vemurafenib.

Nisu primijećeni nikakvi trendovi s obzirom na vrijeme nastupa događaja ≥ 3 . stupnja. Događaji fotoosjetljivosti ≥ 3 . stupnja u skupini koja je primala Cotellic plus vemurafenib liječeni su primarnim topičkim lijekovima u kombinaciji s privremenim prekidom primjene i kobimetiniba i vemurafeniba (vidjeti dio 4.2).

Nisu primijećeni znakovi fototoksičnosti kada se Cotellic primjenjivao u monoterapiji.

Planocelularni karcinom kože, keratoakantom i hiperkeratoza

Planocelularni karcinom kože prijavljivao se s manjom učestalošću u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom nego u onoj koja je primala placebo plus vemurafenib (svi stupnjevi: 3% naspram 13%). Keratoakantom se prijavljivao s manjom učestalošću u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom nego u onoj koja je primala placebo plus vemurafenib (svi stupnjevi: 2% naspram 9%). Hiperkeratoza se prijavljivala s manjom učestalošću u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom nego u onoj koja je primala placebo plus vemurafenib (svi stupnjevi: 11% naspram 30%).

Serozna retinopatija

U bolesnika liječenih lijekom Cotellic prijavljeni su slučajevi serozne retinopatije (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji prijave razvoj nove ili pogoršanje postojećih poremećaja vida preporučuje se oftalmološki pregled. Serozna retinopatija može se zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Disfunkcija lijeve klijetke

U bolesnika liječenih lijekom Cotellic prijavljeno je smanjenje LVEF-a u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.4). LVEF je potrebno procijeniti prije početka liječenja radi utvrđivanja početnih vrijednosti, potom nakon prvog mjeseca liječenja, a zatim najmanje svaka 3 mjeseca ili sukladno kliničkoj indikaciji do prekida liječenja. Smanjenje LVEF-a od početne vrijednosti može se zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara

U bolesnika liječenih lijekom Cotellic plus vemurafenibom primijećena su odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara, osobito vrijednostima ALT-a, AST-a i ALP-a (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske vrijednosti jetrenih parametara treba kontrolirati prije početka kombiniranog liječenja te jednom mjesečno tijekom liječenja ili češće, ako je to klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi

U ispitivanju GO28141A, asimptomatska povišenja vrijednosti CPK-a u krvi primijećena su s većom učestalošću u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom nego u onoj koja je primala placebo plus vemurafenib (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Tijekom ispitivanja je u obje liječene skupine primijećen po jedan događaj rhabdomiolize, uz istodobna povišenja vrijednosti CPK-a u krvi.

Tablica 4 prikazuje učestalost izmjerenih odstupanja u laboratorijskim vrijednostima jetrenih parametara i povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze za sve stupnjeve te za 3. – 4. stupanj.

Tablica 4 Nalazi pretraga jetrene funkcije i drugih laboratorijskih pretraga u ispitivanju faze III GO28141

Promjene u prijavljenim laboratorijskim vrijednostima	Kobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Test jetrene funkcije				
Povišena vrijednost ALP-a	69	7	55	3
Povišena vrijednost ALT-a	67	11	54	5
Povišena vrijednost AST-a	71	7	43	2
Povišena vrijednost GGT-a	62	20	59	17
Povišena vrijednost bilirubina u krvi	33	2	43	1
Ostala odstupanja u laboratorijskim vrijednostima				
Povišena vrijednost CPK-a u krvi	70	12	14	<1

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U ispitivanju faze III lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom (n = 247), 183 bolesnika (74%) imalo je < 65 godina, 44 bolesnika (18%) bilo je u dobi od 65 – 74 godine, njih 16 (6%) bilo je u dobi od 75 – 84 godine, dok su 4 bolesnika (2%) bila u dobi od ≥ 85 godina. Udio bolesnika u kojih su nastupile nuspojave bio je sličan u bolesnika u dobi od < 65 godina i onih u dobi od ≥ 65 godina. Vjerojatnost nastupa ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su zahtijevale prekid liječenja kobimetinibom bila je veća u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina nego u onih u dobi od < 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Cotellic u djece i adolescenata nije u cijelosti utvrđena. Sigurnost lijeka Cotellic ocjenjivala se u multicentričnom, otvorenom ispitivanju s postupnim povećavanjem doze provedenom u 55 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 17 godina sa solidnim tumorima. Sigurnosni profil lijeka Cotellic u tih je bolesnika bio u skladu s onim u odrasloj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno nijedno farmakokinetičko ispitivanje u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije. Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Postoji minimalna količina podataka o primjeni lijeka Cotellic u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Cotellic treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem iz kliničkih ispitivanja provedenih u ljudi. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je odgoditi primjenu kobimetiniba i uvesti potpuno liječenje. Nema specifičnog protu lijeka za predoziranje kobimetinibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori proteinskih kinaza, ATK oznaka: L01EE02

Mehanizam djelovanja

Kobimetinib je reverzibilan, selektivan, alosterički inhibitor za peroralnu primjenu koji blokira signalni put proteinskih kinaza aktiviranih mitogenom (engl. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) tako što ciljano djeluje na mitogenom aktivirane kinaze (engl. *mitogen-activated kinase*) MEK 1 i MEK 2 regulirane izvanstaničnim signalom, što dovodi do inhibicije fosforilacije kinaza reguliranih izvanstaničnim signalom (engl. *extracellular signal-regulated kinase*) ERK 1 i ERK 2. Dakle, kobimetinib blokira proliferaciju stanica koju inducira signalni put MAPK tako što inhibira signalni čvor MEK 1/2.

Pretklinički su modeli pokazali da simultano ciljano djelovanje kombinacije kobimetiniba i vemurafeniba na proteine s mutacijom BRAF V600 i MEK proteine u stanicama melanoma inhibira reaktivaciju signalnog puta MAPK putem MEK 1/2, što dovodi do snažnije inhibicije unutarstanične signalizacije i smanjene proliferacije tumorskih stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o sigurnosti lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu su ograničeni, a podaci o djelotvornosti nisu dostupni. Nema podataka za bolesnike sa zloćudnim melanomom koji ne zahvaća kožu.

Ispitivanje GO28141 (coBRIM)

GO28141 je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze III u kojem su se ocjenjivale sigurnost i djelotvornost lijeka Cotellic u kombinaciji s vemurafenibom u odnosu na vemurafenib plus placebo u prethodno neliječenih bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim (stadij IIIC) ili metastatskim melanomom (stadij IV) pozitivnim na mutaciju BRAF V600.

U ispitivanje GO28141 bili su uključeni samo bolesnici s ECOG funkcionalnim statusom 0 ili 1. Bolesnici s ECOG funkcionalnim statusom 2 ili više nisu bili uključeni u ispitivanje.

Nakon potvrde prisutnosti mutacije BRAF V600 uz pomoć testa *cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test*, 495 prethodno neliječenih bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim melanomom bilo je randomizirano u skupine koje su primale:

- placebo jedanput na dan od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja i 960 mg vemurafeniba dvaput na dan od 1. do 28. dana ciklusa, ili
- Cotellic u dozi od 60 mg jedanput na dan od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja i 960 mg vemurafeniba dvaput na dan od 1. do 28. dana ciklusa

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača i PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela.

Ključne početne značajke uključivale su sljedeće: 58% bolesnika bili su muškarci, medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 23 – 88 godina), 60% bolesnika imalo je metastatski melanom stadija M1c, dok je udio bolesnika s povišenom vrijednošću laktat dehidrogenaze (LDH) iznosio 46,3% u skupini liječenoj kobimetinibom plus vemurafenibom te 43,0% u skupini koja je primala placebo plus vemurafenib.

U ispitivanju GO28141 sudjelovalo je 89 bolesnika (18,1%) u dobi od 65 – 74 godine, 38 bolesnika (7,7%) u dobi od 75 – 84 godine te 5 bolesnika (1,0%) u dobi od 85 ili više godina.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5 Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Placebo + vemurafenib N=248
<u>Primarna mjera ishoda^{a,f}</u>		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)		
Medijan (mjeseci)	12,3	7,2
95 % CI	(9,5; 13,4)	(5,6; 7,5)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Ključne sekundarne mjere ishoda^{a,f}</u>		
<u>Ukupno preživljenje (OS)^g</u>		
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	22,3 (20,3; NO)	17,4 (15,0; 19,8)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,70 (95% CI: 0,55, 0,90) (p-vrijednost = 0,0050 ^e)	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
95% CI za ORR ^c	(63,5%, 75,3%)	(43,6%, 56,4%)
Razlika u % ORR-a (95% CI) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Najbolji ukupan odgovor		
Potpun odgovor	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Djelomičan odgovor	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabilna bolest	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Trajanje odgovora (engl. <i>Duration of Response, DoR</i>)		
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) 95% CI za medijan	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NO = ne može se ocijeniti

^aOcijenio i potvrdio ispitivač na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*)

^bStratificirana analiza prema geografskim regijama i klasifikaciji metastaza (stadiju bolesti)

^cKoristeći Clopper-Pearsonovu metodu

^dKoristeći Hauck-Andersonovu metodu

^ep-vrijednost za OS (0,0050) prešla je unaprijed utvrđenu granicu (p-vrijednost <0,0499)

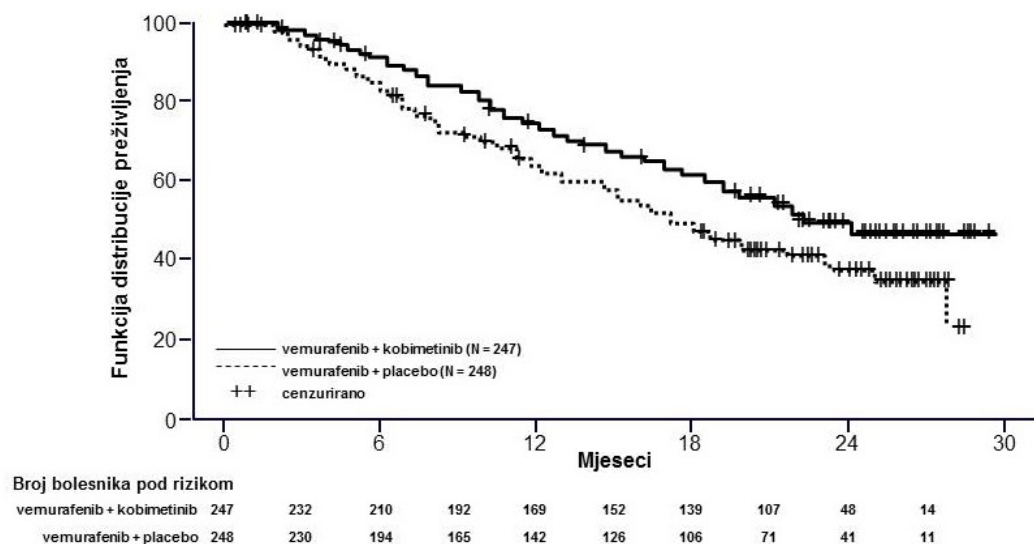
^fZavršni datum prikupljanja podataka za ovu ažuriranu analizu PFS-a i sekundarne mjere ishoda – ORR, najbolji ukupan odgovor i trajanje odgovora – bio je 16. siječnja 2015. Medijan trajanja praćenja iznosio je 14,2 mjeseca.

^gZavršni datum prikupljanja podataka za konačnu analizu OS-a bio je 28. kolovoza 2015., a medijan trajanja praćenja iznosio je 18,5 mjeseci.

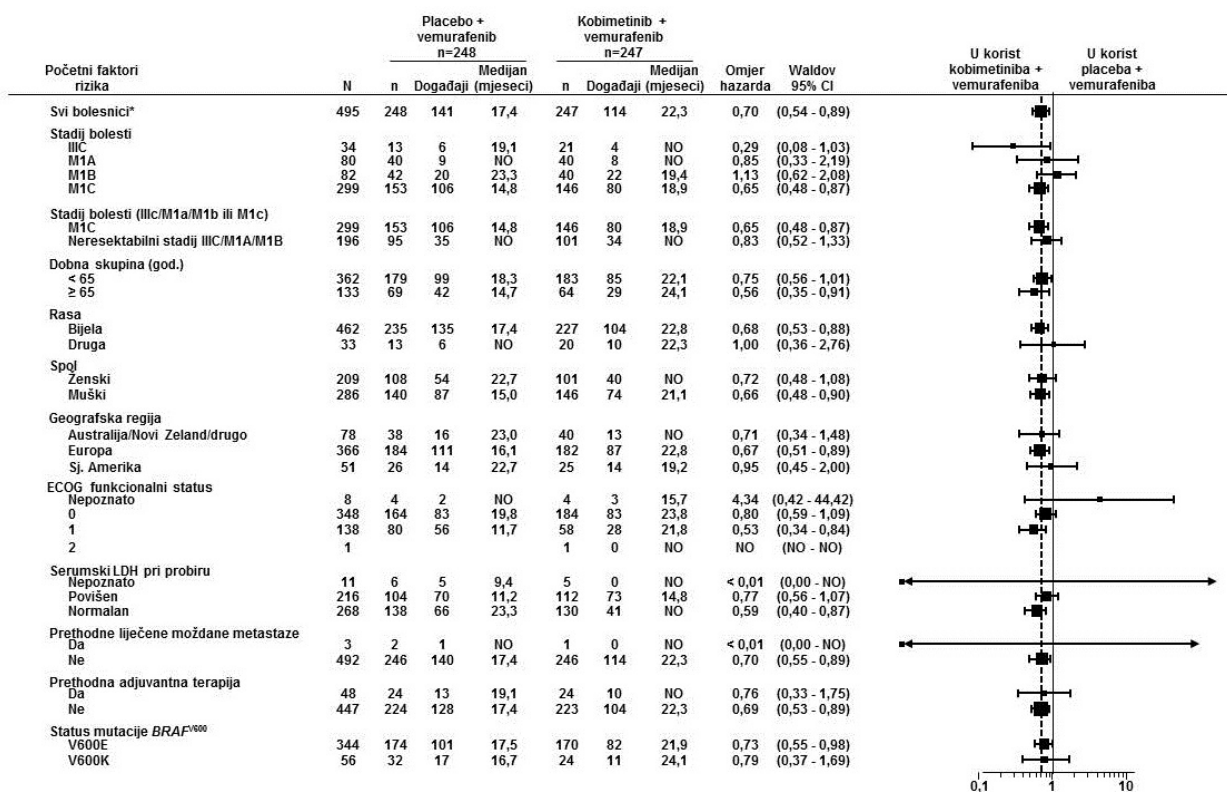
Primarna analiza ispitivanja GO28141 provedena je s podacima prikupljenima do 9. svibnja 2014. U skupini bolesnika kojima je bilo dodijeljeno liječenje lijekom Cotellic plus vemurafenibom primijećeno je značajno poboljšanje primarne mjere ishoda – PFS-a prema ocjeni ispitivača – u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus vemurafenib (HR: 0,51 [0,39; 0,68]; p-vrijednost < 0,0001). Medijan procijenjene vrijednosti PFS-a prema ocjeni ispitivača iznosio je 9,9 mjeseci za skupinu koja je primala Cotellic plus vemurafenib, u odnosu na 6,2 mjeseca za skupinu koja je primala placebo plus vemurafenib. Medijan procijenjene vrijednosti PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela iznosio je 11,3 mjeseca za skupinu liječenu lijekom Cotellic plus vemurafenibom, u odnosu na 6,0 mjeseci za skupinu koja je primala placebo plus vemurafenib (HR: 0,60 [0,45; 0,79]; p-vrijednost = 0,0003). Stopa objektivnog odgovora (ORR) u skupini liječenoj lijekom Cotellic plus vemurafenibom iznosila je 67,6%, u odnosu na 44,8% u skupini koja je primala placebo plus vemurafenib. Razlika u ORR-u bila je 22,9% (p-vrijednost < 0,0001).

Konačna analiza ukupnog preživljenja u ispitivanju GO28141 provedena je s podacima prikupljenima do 28. kolovoza 2015. U skupini bolesnika kojima je bilo dodijeljeno liječenje lijekom Cotellic plus vemurafenibom primijećeno je značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus vemurafenib (Slika 1). Procijenjene stope 1-godišnjeg (75 %) i 2-godišnjeg (48 %) ukupnog preživljenja za skupinu koja je primala Cotellic plus vemurafenib bile su veće nego za skupinu koja je primala placebo plus vemurafenib (64 % odnosno 38 %).

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje konačnog ukupnog preživljenja – populacija koju se namjeravalo liječiti (podaci prikupljeni do 28. kolovoza 2015.)



Slika 2 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za omjere hazarda u analizama konačnog ukupnog preživljenja po podskupinama – populacija koju se namjeravalo liječiti (podaci prikupljeni do 28. kolovoza 2015.)



Opći zdravstveni status / kvaliteta života vezana uz zdravlje koje su prijavljivali bolesnici određivali su se na temelju upitnika za ocjenu kvalitete života *EORTC – Core 30* (QLQ-C30). Rezultati za sve domene funkcioniranja i većinu simptoma (gubitak teka, konstipaciju, mučninu i povraćanje, dispneju, bol, umor) pokazali su da je srednja vrijednost promjene od početnih vrijednosti bila slična u obje liječene skupine te nisu pokazali klinički značajnu promjenu (kod svih je rezultata razlika u odnosu na početnu vrijednost bila ≤ 10 bodova).

Ispitivanje NO25395 (BRIM7)

Djelotvornost lijeka Cotellic ocjenjivala se u ispitivanju faze Ib NO25395, koje je bilo dizajnirano da ocijeni sigurnost, podnošljivost, farmakokinetiku i djelotvornost lijeka Cotellic kao dodatka vemurafenibu u liječenju bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom pozitivnim na mutaciju BRAF V600 (koja je potvrđena testom *cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test*). U tom je ispitivanju 129 bolesnika liječeno lijekom Cotellic i vemurafenibom: 63 bolesnika prethodno nisu primala terapiju BRAF inhibitorom, dok je 66 bolesnika doživjelo progresiju bolesti tijekom prethodne terapije vemurafenibom. Među 63 bolesnika koji se prethodno nisu liječili BRAF inhibitorom, njih 20 je prethodno primalo sistemsku terapiju za uznapredovali melanom, koja je u većini slučajeva (80%) bila imunoterapija.

Rezultati u populaciji koja prethodno nije bila liječena BRAF inhibitorom ostvareni u ispitivanju NO25395 u načelu su bili u skladu s onima viđenima u ispitivanju GO28141. Bolesnici koji se prethodno nisu liječili BRAF inhibitorom ($n = 63$) ostvarili su stopu objektivnog odgovora od 87%, a 16% njih ostvarilo je potpun odgovor. Medijan trajanja odgovora iznosio je 14,3 mjeseca. Medijan PFS-a u bolesnika koji se prethodno nisu liječili BRAF inhibitorom iznosio je 13,8 mjeseci, uz medijan praćenja od 20,6 mjeseci.

Među bolesnicima koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom liječenja vemurafenibom ($n = 66$), stopa objektivnog odgovora iznosila je 15%. Medijan trajanja odgovora iznosio je 6, 8 mjeseci. Medijan PFS-a u bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom liječenja vemurafenibom iznosio je 2,8 mjeseci uz medijan praćenja od 8,1 mjesec.

Medijan ukupnog preživljenja u bolesnika koji se prethodno nisu liječili BRAF inhibitorom iznosio je 28,5 mjeseci (95% CI: 23,3 - 34,6). Medijan ukupnog preživljenja bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti za vrijeme terapije BRAF inhibitorom iznosio je 8,4 mjeseca (95% CI: 6,7 - 11,1).

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze I/II s postupnim povećavanjem doze u pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina, $n=55$) radi ocjene sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetike lijeka Cotellic. U ispitivanje su bili uključeni pedijatrijski bolesnici sa solidnim tumorima i potvrđenom ili mogućom aktivacijom signalnog puta RAS/RAF/MEK/ERK za koje je standardno liječenje dokazano neučinkovito ili ga ne podnose ili za koje ne postoje standardne kurativne opcije liječenja. Bolesnici su primali Cotellic u peroralnoj dozi do 60 mg jedanput na dan od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Stopa ukupnog odgovora bila je niska, uz samo 2 djelomična odgovora (3,6%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 60 mg u bolesnika oboljelih od raka, kobimetinib je pokazao umjerenu brzinu apsorpcije, uz medijan T_{max} od 2,4 sata. Srednja vrijednost C_{max} i AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 273 ng/ml odnosno 4340 ng.h/ml. Srednja vrijednost omjera kumulacije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 2,4 puta. Kobimetinib ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od ~3,5 mg do 100 mg.

Apsolutna bioraspoloživost kobimetiniba iznosila je 45,9% (90% CI: 39,7%; 53,1%) u zdravih ispitanika. Ispitivanje masene bilance provedeno u zdravih ispitanika pokazalo je da se kobimetinib opsežno metabolizira i eliminira fecesom. Udio apsorbiranog lijeka iznosio je ~88%, što ukazuje na visoku stopu apsorpcije i metabolizma prvog prolaza.

U zdravih se ispitanika farmakokinetika kobimetiniba primijenjenog nakon obroka (s visokim udjelom masnoća) ne mijenja u odnosu na farmakokinetiku nakon primjene natašte. Budući da hrana ne mijenja farmakokinetiku kobimetiniba, on se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Vezivanje kobimetiniba za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* iznosi 94,8%. Nije primijećeno preferencijalno vezivanje za crvene krvne stanice u ljudi (omjer krvi i plazme: 0,93).

Volumen distribucije u zdravih ispitanika koji su primili intravensku dozu od 2 mg iznosio je 1050 l. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, prividni volumen distribucije u bolesnika oboljelih od raka iznosio je 806 l.

Kobimetinib je supstrat P-glikoproteina *in vitro*. Prijenos kroz krvno-moždanu barijeru nije poznat.

Biotransformacija

Čini se da su oksidacija putem CYP3A i glukuronidacija putem UGT2B7 glavni putovi metabolizma kobimetiniba. Kobimetinib je predominantni oblik u plazmi. U plazmi nije pronađen udio oksidiranih metabolita veći od 10% ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti, kao ni metaboliti specifični za ljude. Lijek u neizmijenjenu obliku izlučen fecesom i urinom činio je 6,6% odnosno 1,6% primijenjene doze, što ukazuje na to da se kobimetinib prvenstveno metabolizira, uz minimalnu eliminaciju putem bubrega. *In vitro* podaci ukazuju na to da kobimetinib nije inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3 ni OCT2.

Eliminacija

Kobimetinib i njegovi metaboliti okarakterizirani su u ispitivanju masene bilance u zdravih ispitanika. U prosjeku se 94% doze izlučilo iz tijela unutar 17 dana. Kobimetinib se opsežno metabolizirao i eliminirao fecesom.

Nakon intravenske primjene doze kobimetiniba od 2 mg, srednja vrijednost plazmatskog klirensa iznosila je 10,7 l/h. Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene doze od 60 mg u bolesnika oboljelih od raka iznosila je 13,8 l/h.

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije nakon peroralne primjene kobimetiniba iznosila je 43,6 sati (raspon: 23,1 – 69,6 sati). Dakle, možda će biti potrebno do 2 tjedna nakon prekida liječenja da se kobimetinib potpuno izluči iz sistemske cirkulacije.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, spol, dob, rasa, etničko podrijetlo, početni ECOG status te blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije nisu utjecali na farmakokinetiku kobimetiniba. Početna dob i početna tjelesna težina identificirani su kao statistički značajne kovarijante koje utječu na klirens odnosno volumen distribucije kobimetiniba. Međutim, analiza osjetljivosti ukazuje na to da nijedna od tih kovarijanti nije klinički značajno utjecala na izloženost u stanju dinamičke ravnoteže.

Spol

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je uključivala 210 žena i 277 muškaraca, spol ne utječe na izloženost kobimetinibu.

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je uključivala 133 bolesnika u dobi od ≥ 65 godina, dob ne utječe na izloženost kobimetinibu.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema pretkliničkim podacima i ispitivanju masene bilance u ljudi, kobimetinib se prvenstveno metabolizira, uz minimalnu eliminaciju kroz bubrege. Nije provedeno formalno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u 151 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina [CrCl] od 60 do manje od 90 ml/min), 48 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl od 30 do manje od 60 ml/min) i 286 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl od 90 ml/min ili više) pokazala je da CrCl nema značajnog utjecaja na izloženost kobimetinibu.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na izloženost kobimetinibu. Postoji minimalna količina podataka o primjeni lijeka Cotellic u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kobimetiniba ocjenjivala se u 6 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A), 6 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), 6 ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) i 10 zdravih ispitanika. Sistemske ukupne izloženosti kobimetinibu nakon jedne doze bile su slične u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na zdrave ispitanike, dok su ispitanici s teškim oštećenjem jetrene funkcije imali niže ukupne izloženosti kobimetinibu (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ u odnosu na zdrave ispitanike iznosila je 0,69), što se ne smatra klinički značajnim. Izloženosti nevezanom kobimetinibu bile su slične u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, dok su ispitanici s teškim oštećenjem jetrene funkcije imali približno 2 puta veće izloženosti (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Utvrdeno je da najveća podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) u pedijatrijskih bolesnika s rakom iznosi 0,8 mg/kg na dan za tablete odnosno 1,0 mg/kg na dan za suspenziju. Geometrijska srednja vrijednost (CV%) izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika kod primjene nominalnog MTD-a od 1,0 mg/kg na dan (u obliku suspenzije) iznosila je: $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5%) i $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.h/ml (87,0%), što je približno 50% manje od izloženosti u odraslih bolesnika kod primjene doze od 60 mg jedanput na dan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti kobimetiniba. Standardna ispitivanja genotoksičnosti kobimetiniba bila su negativna.

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja kobimetiniba na plodnost životinja. U ispitivanjima toksičnosti primijećene su degenerativne promjene reproduktivnih tkiva, uključujući povećanu apoptozu/nekrozu žutih tijela i sjemenih mjehurića, epitelnih stanica epididimisa i vagine u štakora te epitelnih stanica epididimisa u pasa. Klinički značaj toga nije poznat.

Kada se primjenjivao skotnim ženjkama štakora, kobimetinib je uzrokovao embrioletalnost te malformacije velikih krvnih žila i lubanje ploda pri sistemskim izloženostima sličnima onima koje se postižu u ljudi kod primjene preporučene doze.

Kardiovaskularna sigurnost kobimetiniba u kombinaciji s vemurafenibom nije se ispitivala *in vivo*. *In vitro* je kobimetinib uzrokovao umjerenu inhibiciju hERG ionskih kanala ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), pri koncentraciji koja je približno 18 puta veća od vršnih plazmatskih koncentracija (C_{max}) postignutih nakon primjene doze od 60 mg, koja će se nalaziti na tržištu (C_{max} nevezanog lijeka = 14 ng/ml [0,03 μM]).

Ispitivanja toksičnosti na štakorima i psima ukazala su na načelno reverzibilne degenerativne promjene u koštanoj srži, probavnom sustavu, koži, timusu, nadbubrežnim žlijezdama, jetri, slezeni, limfnim čvorovima, bubrezima, srcu, jajnicima i vagini pri plazmatskim razinama izloženosti nižima od kliničkih učinkovitih razina. Toksičnosti koje su ograničavale dozu uključivale su kožne ulceracije, površinske eksudate i akantozu u štakora te kroničnu aktivnu upalu i degeneraciju jednjaka povezanu s različitim stupnjevima gastroenteropatije u pasa.

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na juvenilnim štakorima, razine sistemske izloženosti kobimetinibu bile su 2 – 11 puta veće 10. dana nakon okota nego 38. dana nakon okota, kada su razine izloženosti bile slične onima u odraslih štakora. U juvenilnih je štakora primjena kobimetiniba dovela do promjena sličnih onima primijećenima u pivotalnim ispitivanjima toksičnosti u odraslih jedinki, uključujući reverzibilne degenerativne promjene u timusu i jetri, smanjenu težinu slezene i štitnjače/paratiroidne žlijezde, povišene vrijednosti fosfora i bilirubina, povećanu masu eritrocita te snižene vrijednosti triglicerida. Smrt je u juvenilnih štakora nastupila pri dozi (3 mg/kg) koja nije uzrokovala smrt u odraslih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Proziran PVC/PVDC blister koji sadrži 21 tabletu. Jedno pakiranje sadrži 63 tablete.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1048/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenoga 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cotellic 20 mg filmom obložene tablete
kobimetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg kobimetiniba u obliku kobimetinib hemifumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Tablete sadrže i laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

63 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1048/001

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

cotellic

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Cotellic 20 mg filmom obložene tablete
kobimetinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cotellic 20 mg filmom obložene tablete kobimetinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cotellic i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cotellic
3. Kako uzimati Cotellic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cotellic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cotellic i za što se koristi

Što je Cotellic

Cotellic je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar kobimetinib.

Za što se Cotellic koristi

Cotellic se koristi za liječenje odraslih bolesnika s jednom vrstom raka kože koji se naziva melanomom i koji se proširio u druge dijelove tijela ili se ne može kirurški odstraniti.

- Koristi se u kombinaciji s još jednim lijekom za liječenje raka, koji se zove vemurafenib.
- Smije se koristiti samo u bolesnika čiji rak ima promjenu (mutaciju) u proteinu pod nazivom "BRAF". Prije početka liječenja liječnik će napraviti test na tu mutaciju. Moguće je da je ta promjena izazvala razvoj melanoma.

Kako Cotellic djeluje

Cotellic ciljano djeluje na protein koji se zove "MEK", a koji je važan za kontrolu rasta stanica raka. Kada se Cotellic koristi u kombinaciji s vemurafenibom (koji ciljano djeluje na izmijenjeni protein "BRAF"), dodatno usporava ili zaustavlja rast raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cotellic

Nemojte uzimati Cotellic:

- ako ste alergični na kobimetinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Cotellic.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Cotellic ako imate:

- Krvarenje

Cotellic može uzrokovati teško krvarenje, osobito u mozgu ili trbuhu (*pogledajte i odlomak 'Teško krvarenje' u dijelu 4.*). Odmah obavijestite svog liječnika ako imate neuobičajeno krvarenje ili bilo koji od sljedećih simptoma: glavobolju, omaglicu, slabost, krv u stolici ili crnu boju stolice te povraćanje krvi.

- Očne tegobe

Cotellic može uzrokovati očne tegobe (*pogledajte i odlomak 'Očne (vidne) tegobe' u dijelu 4.*). Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće simptome: zamagljen vid, iskrivljen vid, djelomičan gubitak vida ili bilo koju drugu promjenu vida koja nastupi tijekom liječenja. Ako se tijekom liječenja lijekom Cotellic pojave nove ili pogoršaju postojeće vidne tegobe, liječnik bi Vam trebao pregledati oči.

- Srčane tegobe

Cotellic može smanjiti količinu krvi koju srce pumpa (*pogledajte i odlomak 'Srčane tegobe' u dijelu 4.*). Vaš bi liječnik prije i tijekom liječenja lijekom Cotellic trebao napraviti pretrage kako bi utvrdio koliko Vam dobro srce pumpa krv. Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite lupanje srca te ubrzane ili nepravilne otkucaje ili ako primijetite omaglicu, ošamućenost, nedostatak zraka, umor ili oticanje nogu.

- Jetrene tegobe

Cotellic može povećati količinu nekih jetrenih enzima u krvi tijekom liječenja. Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage kako bi odredio tu količinu i kontrolirao radi li Vam jetra pravilno.

- Mišićne tegobe

Cotellic može uzrokovati povećanje vrijednosti kreatin fosfokinaze, enzima koji se uglavnom nalazi u mišićima, srcu i mozgu. To može biti znak oštećenja mišića (rabdomiolize) (*pogledajte i odlomak 'Mišićne tegobe' u dijelu 4.*). Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage kako bi to pratio. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od ovih simptoma: bolove u mišićima, mišićne grčeve, slabost ili tamnu ili crvenu boju mokraće.

- Proljev

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete proljev. Težak proljev može uzrokovati gubitak tekućine iz tijela (dehidraciju). Slijedite upute svog liječnika o tome kako spriječiti ili liječiti proljev.

Djeca i adolescenti

Cotellic se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata. Sigurnost i djelotvornost lijeka Cotellic u osoba mlađih od 18 godina nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i Cotellic

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Cotellic može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Cotellic.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Cotellic ako uzimate:

Lijek	Namjena lijeka
itrakonazol, klaritromicin, eritromicin, telitromicin, vorikonazol, rifampicin, posakonazol, flukonazol, mikonazol	liječenje nekih gljivičnih i bakterijskih infekcija
ritonavir, kobicistat, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir	liječenje HIV infekcije
telaprevir	liječenje hepatitisa C
nefadozon	liječenje depresije
amiodaron	liječenje nepravilnih otkucaja srca
diltiazem, verapamil	liječenje visokog krvnog tlaka
imatinib	liječenje raka
karbamazepin, fenitoin	liječenje napadaja
gospina trava	biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije, a može se nabaviti bez recepta

Cotellic s hranom i pićem

Izbjegavajte uzimati Cotellic sa sokom od grejpa jer on može povećati količinu lijeka Cotellic u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ne preporučuje se primjena lijeka Cotellic tijekom trudnoće – iako se učinci lijeka Cotellic nisu ispitivali u trudnica, on može uzrokovati trajno oštećenje ili prirođene mane u nerođena djeteta.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Cotellic ili unutar 3 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze, odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- Nije poznato izlučuje li se Cotellic u majčino mlijeko. Ako dojite, Vaš liječnik će razgovarati s Vama o koristima i rizicima uzimanja lijeka Cotellic.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti dvije učinkovite metode kontracepcije, poput prezervativa ili neke druge mehaničke metode (po mogućnosti sa spermicidom) tijekom liječenja i još najmanje tri mjeseca po njegovu završetku. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cotellic može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Izbjegavajte upravljanje vozilima ili rad sa strojevima ako imate tegoba s vidom ili nekih drugih tegoba koje bi Vam mogle umanjiti sposobnost, npr. ako osjećate omaglicu ili umor. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Cotellic sadrži laktozu i natrij

Ove tablete sadrže laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Cotellic

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je 3 tablete (ukupno 60 mg) jedanput na dan.

- Uzimajte tablete svaki dan tijekom razdoblja od 21 dana (to se naziva "razdobljem liječenja").

- Nakon 21 dana, nemojte uzimati Cotellic tablete 7 dana. Tijekom te 7-dnevne pauze u liječenju lijekom Cotellic nastavite uzimati vemurafenib prema uputama liječnika.
- Započnite sljedeće 21-dnevno razdoblje liječenja lijekom Cotellic nakon 7-dnevne pauze.
- Ako se razviju nuspojave, Vaš će liječnik možda odlučiti smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje. Uvijek uzmite Cotellic točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.

Uzimanje lijeka

- Tablete progutajte cijele s vodom.
- Cotellic se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako povratite

Ako povratite nakon što uzmete Cotellic, nemojte uzeti dodatnu dozu lijeka Cotellic toga dana. Nastavite uzimati Cotellic sutradan, prema uobičajenom rasporedu.

Ako uzmete više lijeka Cotellic nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Cotellic nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Cotellic

- Ako je do sljedeće doze preostalo više od 12 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Cotellic

Važno je da nastavite uzimati Cotellic onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako se razviju nuspojave, Vaš će liječnik možda odlučiti smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje.

Pročitajte i uputu o lijeku za vemurafenib, koji se koristi u kombinaciji s lijekom Cotellic.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku ili ako se one pogoršaju.

Teško krvarenje (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Cotellic može uzrokovati teško krvarenje, osobito u mozgu ili trbuhu. Ovisno o mjestu krvarenja, simptomi mogu uključivati:

- glavobolje, omaglicu ili slabost
- povraćanje krvi
- bol u trbuhu
- crvenu ili crnu boju stolice

Očne (vidne) tegobe (vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Cotellic može uzrokovati očne tegobe. Neke od tih očnih tegoba mogu biti posljedica "serozne retinopatije" (nakupljanja tekućine ispod mrežnice u oku). Simptomi serozne retinopatije uključuju:

- zamagljen vid
- iskrivljen vid

- djelomičan gubitak vida
- sve ostale promjene vida

Srčane tegobe (često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Cotellic može smanjiti količinu krvi koju Vaše srce pumpa. Simptomi mogu uključivati:

- omaglicu
- ošamućenost
- nedostatak zraka
- umor
- osjećaj lupanja srca te ubrzane ili nepravilne otkucaje
- oticanje nogu

Mišićne tegobe (manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Cotellic može uzrokovati razgradnju mišića (rabdomiolizu), a simptomi mogu uključivati:

- bolove u mišićima
- mišićne grčeve i slabost
- tamnu ili crvenu boju mokraće

Proljev (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete proljev te slijedite njegove upute o tome kako spriječiti ili liječiti proljev.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- pojačana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost
- kožni osip
- mučnina
- vrućica
- zimica
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (vidljive u nalazima krvnih pretraga)
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga koja se odnose na kreatinin fosfokinazu, enzim koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i skeletnim mišićima
- povraćanje
- kožni osip praćen promjenom boje neuzdignutih područja na koži ili uzdignutim kvržicama nalik na akne
- visok krvni tlak
- anemija (niska vrijednost crvenih krvnih stanica)
- krvarenje
- neuobičajeno zadebljanje kože
- oticanje, obično u nogama (periferni edem)
- svrbež kože ili suha koža
- ranice ili čirevi u ustima, upala sluznica (stomatitis)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neke vrste raka kože, kao što su karcinom bazalnih stanica, planocelularni karcinom kože i keratoakantom
- dehidracija, kada vaše tijelo nema dovoljno tekućine
- snižene vrijednosti fosfata ili natrija (vidljive u nalazima krvnih pretraga)
- povišena vrijednost šećera (vidljiva u nalazima krvnih pretraga)
- povišene vrijednosti jetrenog pigmenta (koji se zove "bilirubin") u krvi; znakovi uključuju žutu boju kože ili očiju
- upala pluća koja može uzrokovati otežano disanje i ugroziti život (zvana "pneumonitis").

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cotellic

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake "EXP" ili "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cotellic sadrži

- Djelatna tvar je kobimetinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg kobimetiniba u obliku kobimetinib hemifumarata.
- Drugi sastojci su (pogledajte dio 2. „Cotellic sadrži laktozu i natrij“):
 - laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat u jezgri tablete; te
 - poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid, makrogol i talk u film ovojnici

Kako Cotellic izgleda i sadržaj pakiranja

Cotellic filmom obložene tablete su bijele okrugle tablete s utisnutom oznakom "COB" na jednoj strani. Dostupna je jedna veličina pakiranja: 63 tablete (3 blistera s 21 tabletom).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.