

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cotellic 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kobimetinibjev hemifumarat, kolikor ga ustreza 20 mg kobimetiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 36 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, okrogle, filmsko obložene tablete s premerom približno 6,6 mm in vtisnjeno oznako "COB" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cotellic je v kombinaciji z vemurafenibom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim melanomom, ki ima mutacijo BRAF V600 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom sme uvesti in nadzorovati le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred začetkom zdravljenja je treba z validirano preiskavo potrditi, da ima bolnik melanom z mutacijo BRAF V600 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Cotellic je 60 mg (3 tablete po 20 mg) enkrat na dan.

Zdravilo Cotellic je treba uporabljati v 28-dnevnem ciklu. Vsak odmerek obsega tri 20-mg tablete (60 mg) in ga je treba vzeti enkrat na dan 21 dni zapored (obdobje zdravljenja od 1. do 21. dne), temu sledi 7-dnevni premor (premor zdravljenja od 22. do 28. dne). Vsak nadaljnji cikel zdravljenja z zdravilom Cotellic se mora začeti po preteku 7-dnevnega premora.

Za informacije o odmerjanju vemurafeniba glejte njegov povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Cotellic je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolniku ne koristi več oziroma do pojava nesprejemljive toksičnosti (glejte preglednico 1 spodaj).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame do 12 ur pred naslednjim odmerkom, da ohrani shemo enkrat na dan.

Bruhanje

Če bolnik po uporabi zdravila Cotellic bruha, tisti dan ne sme vzeti dodatnega odmerka, temveč mora zdravljenje nadaljevati naslednji dan, kot je predpisano.

Splošne prilagoditve odmerka

Odločitev za zmanjšanje odmerka enega ali obeh zdravil mora temeljiti na zdravnikovi oceni varnosti in prenašanja pri posameznem bolniku. Prilagoditev odmerka zdravila Cotellic je neodvisna od prilagoditve odmerka vemurafeniba.

Če so odmerki izpuščeni zaradi toksičnosti, se teh odmerkov ne sme nadomeščati. Ko je bil odmerek enkrat zmanjšan, se ga kasneje ne sme več povečati.

Preglednica 1 spodaj prikazuje splošne smernice za prilagoditev odmerka zdravila Cotellic.

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Cotellic

Stopnja (CTC-AE)*	Priporočeni odmerki zdravila Cotellic
Stopnja 1 ali 2 (znosni)	Brez zmanjšanja odmerka. Ohranite odmerek zdravila Cotellic 60 mg enkrat na dan (3 tablete).
Stopnja 2 (neznosni) ali stopnja 3/4	
1. pojav	Prekinite zdravljenje, dokler ni neželeni učinek stopnje ≤ 1 , in znova začnite zdravljenje s 40 mg enkrat na dan (2 tableti).
2. pojav	Prekinite zdravljenje, dokler ni neželeni učinek stopnje ≤ 1 , in znova začnite zdravljenje z 20 mg enkrat na dan (1 tableta).
3. pojav	Razmislite o trajnem prenehanju zdravljenja.

*Izrazitost kliničnih neželenih dogodkov je ocenjena po CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v 4.0

Nasvet za prilagoditev odmerka pri krvavitvah

Neželeni dogodki stopnje 4 ali možganska krvavitev: zdravljenje z zdravilom Cotellic je treba prekiniti. Trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Cotellic je potrebno v primeru krvavitve, ki jih pripisujete zdravilu Cotellic.

Neželeni dogodki stopnje 3: zdravljenje z zdravilom Cotellic je treba med obravnavo dogodka prekiniti, da se izognemo morebitnemu poslabšanju le-tega. O učinkovitosti prilagoditve odmerka zdravila Cotellic pri krvavitvah ni podatkov. Pri odločanju o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Cotellic je potrebna klinična presoja. Odmerjanje vemurafeniba lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cotellic nadaljujete, če je klinično indicirano.

Nasvet za prilagoditev odmerka v primeru disfunkcije levega prekata

Če so srčni simptomi posledica zdravila Cotellic in se po prehodni prekinitvi njegove uporabe ne izboljšajo, je treba razmisliti o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Cotellic.

Preglednica 2. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Cotellic pri bolnikih z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) v primerjavi z izhodiščem

Bolnik	Vrednost LVEF	Priporočena prilagoditev odmerka zdravila Cotellic	Vrednost LVEF po prekinitvi zdravljenja	Priporočeni dnevni odmerek zdravila Cotellic
Nesimptomatski	≥ 50 % (ali 40–49 % in < 10 % absolutno zmanjšanje od izhodišča)	Nadaljujte s trenutnim odmerkom	N/P	N/P
	< 40 % (ali 40–49 % in ≥ 10 % absolutno zmanjšanje od izhodišča)	Prekinite zdravljenje za 2 tedna	< 10 % absolutno zmanjšanje od izhodišča	1. pojav: 40 mg
				2. pojav: 20 mg
				3. pojav: trajno prenehanje
< 40 % (ali ≥ 10 % absolutno zmanjšanje od izhodišča)	Trajno prenehanje			
Simptomatski	N/P	Prekinite zdravljenje za 4 tedne	Nesimptomatski in < 10 % absolutno zmanjšanje od izhodišča	1. pojav: 40 mg
				2. pojav: 20 mg
				3. pojav: trajno prenehanje
			Nesimptomatski in < 40 % (ali ≥ 10 % absolutno zmanjšanje od izhodišča)	Trajno prenehanje
Simptomatski ne glede na LVEF	Trajno prenehanje			

N/P = ne pride v poštev

Med prilagajanjem odmerka zdravila Cotellic je mogoče zdravljenje z vemurafenibom nadaljevati, če je to klinično primerno.

Nasvet za prilagoditev odmerka pri rabdomiolizi in zvišanih kreatin-fosfokinaze (CPK)

Rabdomioliza ali simptomatska zvišanja CPK

Zdravljenje z zdravilom Cotellic je treba prekiniti. Če se rabdomioliza ali simptomatska zvišanja CPK ne izboljšajo v 4 tednih, je potrebno trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Cotellic. Če se izrazitost zmanjša vsaj za eno stopnjo v 4 tednih, lahko zdravljenje z zdravilom Cotellic ponovno uvedete v odmerku, zmanjšanem za 20 mg, če je klinično indicirano. Bolnike je treba skrbno spremljati. Odmerjanje vemurafeniba lahko po prilagoditvi zdravljenja z zdravilom Cotellic nadaljujete.

Nesimptomatska zvišanja CPK

Stopnja 4: zdravljenje z zdravilom Cotellic je treba prekiniti. Če se zvišanje CPK v 4 tednih po prekinitvi odmerjanja ne izboljša do stopnje ≤ 3, je potrebno trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Cotellic. Če se zvišanje CPK v 4 tednih po prekinitvi odmerjanja izboljša do stopnje ≤ 3, lahko zdravljenje z zdravilom Cotellic ponovno uvedete v odmerku, zmanjšanem za 20 mg, če je klinično

indicirano. Bolnike je treba skrbno spremljati. Odmerjanje vemurafeniba lahko po prilagoditvi zdravljenja z zdravilom Cotellic nadaljujete.

Stopnja ≤ 3 : po izključitvi rbdomiolize odmerjanja zdravila Cotellic ni treba prilagoditi.

Nasvet za prilagoditev odmerka zdravila Cotellic med uporabo z vemurafenibom

Jetrna laboratorijska odstopanja

V primeru jetrnih laboratorijskih odstopanj stopenj 1 in 2 je treba zdravljenje z zdravilom Cotellic in vemurafenibom nadaljevati v predpisanem odmerku.

Stopnja 3: Zdravilo Cotellic je treba nadaljevati v predpisanem odmerku. Odmerek vemurafeniba je mogoče zmanjšati, kot je klinično primerno. Glejte povzetek glavnih značilnosti vemurafeniba.

Stopnja 4: Zdravljenje z zdravilom Cotellic in zdravljenje z vemurafenibom je treba prekiniti. Če se jetrna laboratorijska odstopanja v 4 tednih izboljšajo na stopnjo ≤ 1 , je treba zdravilo Cotellic znova uvesti v odmerku, zmanjšanim za 20 mg, vemurafenib pa v klinično ustreznem odmerku v skladu z njegovim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Zdravljenje z zdravilom Cotellic in zdravljenje z vemurafenibom je treba prenehati, če se jetrna laboratorijska odstopanja v 4 tednih ne zmanjšajo na stopnjo ≤ 1 , ali če se jetrna laboratorijska odstopanja stopnje 4 po začetnem izboljšanju ponovijo.

Fotosenzibilnost

Fotosenzibilnost stopnje ≤ 2 (znosno) je treba obvladovati s podpornim zdravljenjem.

Fotosenzibilnost stopnje 2 (neznosna) ali stopnje ≥ 3 : zdravilo Cotellic in vemurafenib je treba prekiniti, dokler se ne zmanjša na stopnjo ≤ 1 . Zdravljenje je mogoče znova začeti brez spremembe odmerka zdravila Cotellic. Odmerjanje vemurafeniba je treba zmanjšati, kot je klinično primerno; za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti vemurafeniba.

Izpuščaj

Izpuščaj se lahko pojavi tako med zdravljenjem z zdravilom Cotellic kot med zdravljenjem z vemurafenibom. Odmerek zdravila Cotellic in/ali vemurafeniba je mogoče začasno prekiniti in/ali zmanjšati, kot je klinično primerno.

Dodatno:

Izpuščaj stopnje ≤ 2 (znosen) je treba obvladovati s podpornim zdravljenjem. Zdravilo Cotellic je mogoče še naprej uporabljati brez prilagoditve.

Akneiformen izpuščaj stopnje 2 (neznosen) ali stopnje ≥ 3 : Za prilagoditev odmerka zdravila Cotellic upoštevajte splošna priporočila v preglednici 1. Med prilagajanjem odmerka zdravila Cotellic je mogoče zdravljenje z vemurafenibom nadaljevati (če je klinično primerno).

Neakneiformen ali makulopapulozen izpuščaj stopnje 2 (neznosen) ali stopnje ≥ 3 : Uporabo zdravila Cotellic je mogoče nadaljevati brez prilagoditve, če je klinično primerno. Odmerjanje vemurafeniba je mogoče ali začasno prekiniti ali zmanjšati; za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti vemurafeniba.

Podaljšanje intervala QT

Če interval QTc med zdravljenjem preseže 500 ms, prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti vemurafeniba (poglavje 4.2) za prilagoditev odmerkov vemurafeniba. Sprememba odmerkov zdravila Cotellic ni potrebna, kadar se ta uporablja v kombinaciji z vemurafenibom.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Bolnikom, starim ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize (glejte poglavje 5.2) bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o zdravlilu Cotellic za bolnike s hudo okvaro ledvic je zelo malo, zato vpliva ni mogoče izključiti. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Cotellic uporabljati previdno.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Bolniki s hudo okvaro jeter imajo lahko v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter zvečane koncentracije prostega kobimetiniba v plazmi (glejte poglavje 5.2). Pri zdravljenju z zdravilom Cotellic se lahko pojavijo z jetri povezane laboratorijske nepravilnosti, zato je treba pri bolnikih z okvaro jeter katere koli stopnje zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki niso belci

Pri bolnikih, ki niso belci, varnost in učinkovitost zdravila Cotellic nista ugotovljeni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cotellic pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Cotellic je za peroralno uporabo. Tablete je treba zaužiti cele, z vodo. Lahko se jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom je treba z validirano preiskavo potrditi, da ima bolnik tumor z mutacijo BRAF V600.

Zdravilo Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom pri bolnikih, katerih bolezen je napredovala med zdravljenjem z zaviralcem BRAF

Podatkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom, katerih bolezen je med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF napredovala, je malo. Ti podatki kažejo, da je učinkovitost kombinacije pri teh bolnikih manjša (glejte poglavje 5.1). Zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja pred uvedbo kombinacije pri tej populaciji bolnikov, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem BRAF. Zaporedje zdravljenj po napredovanju med zdravljenjem z zaviralcem BRAF ni bilo določeno.

Zdravilo Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom pri bolnikih z zasevki v možganih

Omejeni podatki kažejo, da je varnost kombinacije zdravila Cotellic in vemurafeniba pri bolnikih z melanomom z mutacijo BRAF V600, ki je zaseval v možgane, skladna s poznanim varnostnim profilom zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom. Učinkovitost kombinacije zdravila Cotellic in vemurafeniba pri teh bolnikih ni bila ocenjena. Intrakranialna aktivnost zdravila Cotellic je nepoznana (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Krvavitve

Pri zdravljenju z zdravilom Cotellic se lahko pojavijo krvavitve, vključno s hudimi krvavitvami (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za krvavitve, kot so zasevki v možganih, in/ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitve (vključno z antitrombotično ali antikoagulantno terapijo). Za obvladovanje krvavitev glejte poglavje 4.2.

Serozna retinopatija

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci MEK, vključno z zdravilom Cotellic, so opazili serozno retinopatijo (kopičenje tekočine v plasteh mrežnice) (glejte poglavje 4.8). Večina primerov je bila opisana kot horioretinopatija ali odstop mrežnice.

Mediana časa do začetnega pojava serozne retinopatije je bila 1 mesec (razpon: od 0 do 9 mesecev). Večina dogodkov, opaženih v kliničnih študijah, je po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka izzvenela ali se izboljšala na nesimptomatsko stopnjo 1.

Bolnike je treba na vsakem pregledu oceniti glede simptomov novih motenj vida ali poslabšanja obstoječih motenj vida. V primeru simptomov novih motenj vida ali poslabšanja obstoječih je priporočljiv oftalmološki pregled. Če je ugotovljena serozna retinopatija, je treba zdravljenje z zdravilom Cotellic prekiniti, dokler se simptomi vida ne izboljšajo na stopnjo ≤ 1 . Serozno retinopatijo je mogoče obvladati s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Disfunkcija levega prekata

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cotellic, so poročali o zmanjšanju iztisnega deleža levega prekata (LVEF) v primerjavi z izhodiščem (glejte poglavje 4.8). Mediana časa do začetnega pojava je bila 4 mesece (od 1 do 13 mesecev).

LVEF je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja za določitev izhodiščne vrednosti, nato pa ga kontrolirati po prvem mesecu zdravljenja ter vsaj na 3 mesece oziroma kot je klinično indicirano, do prenehanja zdravljenja. Zmanjšanje LVEF od izhodišča je mogoče obvladati s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Vsem bolnikom, ki znova začnejo zdravljenje z zmanjšanim odmerkom zdravila Cotellic, je treba LVEF izmeriti po približno 2, 4, 10 in 16 tednih, potem pa kot je klinično indicirano.

Bolnikov z izhodiščnim LVEF pod spodnjo mejo normalne vrednosti (SMN) za ustanovo ali pod 50 % niso proučevali.

Jetna laboratorijska odstopanja

Jetna laboratorijska odstopanja se lahko pojavijo tako med uporabo zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom kot med samostojnim zdravljenjem z vemurafenibom (glejte povzetek glavnih značilnosti vemurafeniba).

Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila Cotellic in vemurafeniba, so opažali jetrna laboratorijska odstopanja, zlasti zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in alkalne fosfataze (AF) (glejte poglavje 4.8).

Jetrna laboratorijska odstopanja je treba kontrolirati z laboratorijskimi preiskavami jeter pred začetkom kombiniranega zdravljenja in vsak mesec med zdravljenjem, lahko pa tudi pogosteje, če je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijska odstopanja stopnje 3 je treba obvladati s prekinitvijo uporabe vemurafeniba ali zmanjšanjem odmerka. Jetrna laboratorijska odstopanja stopnje 4 se obvlada s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom Cotellic in z vemurafenibom (glejte poglavje 4.2).

Rabdomioliza in zvišanja CPK

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cotellic, so poročali o rabdomiolizi (glejte poglavje 4.8).

V primeru diagnoze rabdomiolize je treba zdravljenje z zdravilom Cotellic prekiniti ter koncentracijo CPK in druge simptome spremljati do izboljšanja. Odvisno od izrazitosti rabdomiolize je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Zvišanja CPK stopnje 3 ali 4, vključno z nesimptomatskimi zvišanji nad izhodiščno vrednost, so se pojavila tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom (glejte poglavje 4.8). Mediana časa do prvega pojava zvišanja CPK stopnje 3 ali 4 je bila 16 dni (razpon: od 11 dni do 10 mesecev); mediana časa do dokončnega izboljšanja je bila 16 dni (razpon: od 2 dni do 15 mesecev).

Serumske koncentracije CPK in kreatinina je treba za določitev izhodiščne vrednosti izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato med zdravljenjem spremljati mesečno ali kot je klinično indicirano. Če je serumska CPK zvišana, preverite prisotnost znakov in simptomov rabdomiolize ali drugih vzrokov. Odvisno od izrazitosti simptomov ali zvišanja CPK je lahko potrebna prekinitve zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Driska

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cotellic, so poročali o primerih driske stopnje ≥ 3 in resni driski. Drisko je treba obvladati z antidiaroi in podpornim zdravljenjem. V primeru driske stopnje ≥ 3 , ki se pojavi kljub podpornemu zdravljenju, je treba obe zdravili, Cotellic in vemurafenib, prekiniti, dokler se driska ne izboljša na stopnjo ≤ 1 . Če se driska stopnje ≥ 3 ponovi, je treba odmerek zdravila Cotellic in vemurafeniba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje zdravil: zaviralci CYP3A4

Med zdravljenjem z zdravilom Cotellic se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Previdnost je potrebna, če je sočasno z zdravilom Cotellic uporabljen kakšen zmeren zaviralec CYP3A4. Če se sočasni uporabi močnega ali zmernega zaviralca CYP3A ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno nadzirati glede varnosti in odmerka prilagoditi, če je to klinično indicirano (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Če interval QTc med zdravljenjem preseže 500 ms, prosimo, glejte poglavji 4.2 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti vemurafeniba.

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolnim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na kobimetinib

Zaviralci CYP3A

Kobimetinib se presnavlja s CYP3A in v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A (itakonazola) se je pri zdravih osebah AUC kobimetiniba povečala približno 7-krat. Izrazitost medsebojnega delovanja je pri bolnikih morda lahko manjša.

Močni zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.4)

Med zdravljenjem s kobimetinibom se izogibajte sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Med močne zaviralce CYP3A spadajo na primer ritonavir, kobicistat, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, posakonazol, nefazodon in grenivkin sok, vendar ta seznam ni izčrpen. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno nadzirati glede varnosti. V primeru kratkotrajne (≤ 7 -dnevne) uporabe močnih zaviralcev CYP3A pride v poštev prekinitev zdravljenja s kobimetinibom med obdobjem uporabe zaviralca.

Zmerni zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.4)

Previdnost je potrebna, če se kobimetinib uporablja sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A. Med zmerne zaviralce CYP3A spadajo amiodaron, eritromicin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir in imatinib, vendar ta seznam ni izčrpen. Če se kobimetinib uporablja sočasno z zmernim zaviralcem CYP3A, je treba bolnike skrbno nadzirati glede varnosti.

Blagi zaviralci CYP3A

Z blagimi zaviralci CYP3A je mogoče kobimetinib uporabiti brez prilagoditve odmerka.

Induktorji CYP3A

Sočasne uporabe kobimetiniba z močnim induktorjem CYP3A v klinični študiji niso ocenili, a verjetno se izpostavljenost kobimetinibu zmanjša. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi z zmernimi in močnimi induktorji CYP3A (npr. s karbamazepinom, rifampicinom, fenitoinom ali šentjanževko). Razmisliti je treba o uporabi drugih zdravil, ki CYP3A inducirajo le malo ali sploh ne. Ker se med sočasno uporabo zmernih do močnih induktorjev CYP3A koncentracija kobimetiniba verjetno bistveno zmanjša, se lahko njegova učinkovitost pri bolniku poslabša.

Zaviralci P-glikoproteina

Kobimetinib je substrat P-glikoproteina (P-gp). Sočasna uporaba zaviralcev P-gp, npr. ciklosporina in verapamila, lahko zveča koncentracijo kobimetiniba v plazmi.

Učinki kobimetiniba na druga zdravila

Substrati CYP3A in CYP2D6

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil pri onkoloških bolnikih je pokazala, da se koncentraciji midazolama (občutljiv substrat CYP3A) in dekstrometorfana (občutljiv substrat CYP2D6) v plazmi v prisotnosti kobimetiniba nista spremenili.

Substrati CYP1A2

In vitro je kobimetinib potencialen induktor CYP1A2 in lahko zato zmanjša izpostavljenost substratom tega encima, npr. teofilinu. Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil za oceno pomembnosti tega izsledka niso izvedli.

Substrati BCRP

In vitro kobimetinib zmerno zavira BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*). Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil za oceno tega izsledka niso izvedli in klinično pomembnega zavrtja BCRP na ravni črevesja ni mogoče izključiti.

Druga zdravila proti raku

Vemurafenib

Pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim melanomom ni dokazov o klinično pomembnem medsebojnem delovanju med kobimetinibom in vemurafenibom, zato prilagoditve odmerkov niso potrebne.

Vpliv kobimetiniba na transportne sisteme zdravil

Študije *in vitro* kažejo, da kobimetinib ni substrat jetrnih privzemnih prenašalcev OATP1B1, OATP1B3 in OCT1, vendar pa jih rahlo zavira. Klinični pomen teh izsledkov ni raziskan.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z zdravilom Cotellic in vsaj še 3 mesece po prenehanju zdravljenja uporabljati dva učinkovita načina kontracepcije, npr. kondom ali drugo pregradno metodo (s spermicidom, če je na voljo).

Nosečnost

O uporabi zdravila Cotellic pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so pokazale smrtnost zarodkov in malformacije velikih žil in lobanje pri plodovih (glejte poglavje 5.3). Zdravila Cotellic se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju potreb matere in tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se kobimetinib pri človeku izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Cotellic, z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov za kobimetinib pri človeku ni. Pri živalih niso izvedli študij plodnosti, opažali pa so neželene učinke na reproduktivne organe (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen tega ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cotellic ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s kobimetinibom, so v kliničnih študijah poročali o motnjah vida (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj ne upravljajo vozil ali strojev, če se jim pojavijo motnje vida ali kakršni koli drugi neželeni učinki, ki lahko vplivajo na to sposobnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom so ocenili pri 247 bolnikih z napredovalim melanomom z mutacijo BRAF V600 v študiji GO28141. Mediana časa do prvega pojava neželenih učinkov stopnje ≥ 3 je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom 0,6 meseca in v skupini s placebom in vemurafenibom 0,8 meseca.

Varnost zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom so ocenili tudi pri 129 bolnikih z napredovalim melanomom z mutacijo BRAF V600 v študiji NO25395. Varnostne značilnosti v študiji NO25395 so se skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študiji GO28141.

V študiji GO28141 so bili najbolj pogosti neželeni učinki ($> 20\%$), opaženi z večjo pogostnostjo v skupini, zdravljeni z zdravilom Cotellic in vemurafenibom, driska, izpuščaj, navzea, zvišana telesna temperatura, fotosenzibilnostna reakcija, zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi in bruhanje. Najbolj pogosti neželeni učinki ($> 20\%$), opaženi z večjo pogostnostjo v skupini, ki je prejemale placebo in vemurafenib, so bili artralgijska, alopecija in hiperkeratoza. Utrujenost je bila v obeh skupinah podobno pogosta.

Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti vemurafeniba za popoln opis vseh neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z vemurafenibom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki temeljijo na rezultatih multicentrične, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije faze III (GO28141). Študija je ocenila varnost in učinkovitost zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom v primerjavi s samim vemurafenibom pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so imeli neoperabilen, lokalno napredovali (stadij IIIc) ali metastatski (stadij IV) melanom z mutacijo BRAF V600.

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na varnostni analizi pri bolnikih, zdravljenih s kobimetinibom in vemurafenibom; mediana spremljanja je bila 11,2 meseca (presečni datum zbiranja podatkov: 19. september 2014).

Neželeni učinki, zabeleženi pri bolnikih z melanomom, so prikazani spodaj po organskih sistemih MedDRA, pogostnosti in stopnji izrazitosti. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti $\geq 1/10$

Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$

Zelo redki $< 1/10.000$

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, ki veljajo za povezane z uporabo zdravila Cotellic. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči izrazitosti in navedeni v skladu z NCI-CTCAE v 4.0 (skupna merila toksičnosti) za oceno toksičnosti v študiji GO28141.

Preglednica 3. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom, v študiji GO28141[^]

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom kože**, keratoakantom**	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija		
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija, hipofosfatemija, hiponatriemija, hiperglikemija	
Očesne bolezni	serozna retinopatija ^a , zamegljen vid	okvara vida	
Žilne bolezni	hipertenzija, krvavitev*		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pnevmonitis	
Bolezni prebavil	driska, navzea, bruhanje, stomatitis		
Bolezni kože in podkožja	fotosenzibilnost ^b , izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, akneiformni dermatitis, hiperkeratoza**, srbenje ^c , suha koža ^c		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza***
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, periferni edem ^c		
Preiskave	zvišanja CPK, ALT, AST, gama-glutamilttransferaze (GGT) in AF v krvi	zmanjšan iztisni delež, zvišanje bilirubina v krvi	

[^] Presečni datum zbiranja podatkov: 19. september 2014

* Glejte odstavek *Krvavitve* v poglavju "Opis izbranih neželenih učinkov".

** Glejte odstavek *Ploščatocelični karcinom kože, keratoakantom in hiperkeratoza* v poglavju "Opis izbranih neželenih učinkov".

*** Glejte odstavek *Rabdomioliza* v poglavju "Opis izbranih neželenih učinkov".

^a Vključuje primere hiororetinopatije in odstopa mrežnice, ki kažejo na serozno retinopatijo (glejte poglavje 4.4).

^b Obsega poročila o fotosenzibilnostnih reakcijah, sončnih opeklinah, solarnem dermatitisu in aktinični elastozi.

° Neželeni učinki, ugotovljeni v študiji monoterapije s kobimetinibom (ML29733; študija v ZDA). Vendar pa so o teh neželenih učinkih poročali tudi pri kombinaciji kobimetiniba in vemurafeniba v kliničnih preskušanjih, izvedenih pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim melanomom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Pogostnost krvavitve je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom večja kot v skupini s placebom in vemurafenibom (vse vrste in stopnje: 13 % v primerjavi s 7 %). Mediana časa do prvega pojava je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom 6,1 meseca.

Večina dogodkov je bila stopnje 1 ali 2 in niso bili resni. Večina dogodkov se je izboljšala brez spremembe odmerka zdravila Cotellic. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o hudih krvavitvah (vključno z intrakranialnimi in gastro-intestinalnimi krvavitvami). Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri sočasni uporabi antitrombotične ali antikoagulantne terapije. Če se pojavi krvavitev, ukrepajte, kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rabdomioliza

O rabdomiolizi so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg. Znaki ali simptomi rabdomiolize zahtevajo ustrezno klinično oceno in zdravljenje, kot je indicirano, skupaj s prilagoditvijo odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Cotellic, odvisno od izrazitosti neželenega učinka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Fotosenzibilnost

Pogostnost fotosenzibilnosti je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom večja kot v skupini s placebom in vemurafenibom (47 % v primerjavi s 35 %). Večina dogodkov je bila stopnje 1 ali 2. Dogodki stopnje ≥ 3 so se pojavili pri 4 % bolnikov v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom ter pri 0 % v skupini s placebom in vemurafenibom.

Glede časa do pojava dogodkov stopnje ≥ 3 ni bilo opaznih trendov. Fotosenzibilnost stopnje ≥ 3 so v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom zdravili predvsem z lokalnimi zdravili ob hkratni prekinitvi uporabe kobimetiniba in vemurafeniba (glejte poglavje 4.2).

Med uporabo zdravila Cotellic kot edinega zdravila niso zabeležili fototoksičnosti.

Ploščatocelični karcinom kože, keratoakantom in hiperkeratoza

Pogostnost ploščatoceličnega karcinoma kože je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom manjša kot v skupini s placebom in vemurafenibom (vse stopnje: 3 % v primerjavi s 13 %). Pogostnost keratoakantoma je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom manjša kot v skupini s placebom in vemurafenibom (vse stopnje: 2 % v primerjavi z 9 %). Pogostnost hiperkeratoze je bila v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom manjša kot v skupini s placebom in vemurafenibom (vse stopnje: 11 % v primerjavi s 30 %).

Serozna retinopatija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cotellic, so poročali o primerih serozne retinopatije (glejte poglavje 4.4). Za bolnike, ki navajajo nove motnje vida ali poslabšanje obstoječih, je priporočljiv oftalmološki pregled. Serozno retinopatijo je mogoče obvladovati s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Disfunkcija levega prekata

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cotellic, so poročali o zmanjšanju iztisnega deleža levega prekata (LVEF) v primerjavi z izhodiščem (glejte poglavje 4.4). LVEF je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja za določitev izhodiščne vrednosti, nato pa ga kontrolirati po prvem mesecu zdravljenja ter vsaj na 3 mesece oziroma kot je klinično indicirano, do prenehanja zdravljenja. Zmanjšanje LVEF v primerjavi z izhodiščem je mogoče obvladati s prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali prenehanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijska odstopanja

Jetna laboratorijska odstopanja

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom, so opazili jetna laboratorijska odstopanja, posebej ALT, AST in AF (glejte poglavje 4.4). Laboratorijske preiskave jeter je treba kontrolirati pred uvedbo kombiniranega zdravljenja in vsak mesec med zdravljenjem oziroma pogosteje, če je klinično primerno (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi

V študiji GO28141 je bilo nesimptomatsko zvišanje CPK v krvi v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom pogostejše kot v skupini s placebom in vemurafenibom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V obeh skupinah v študiji so zabeležili po en primer rhabdomiolize s sočasnim zvišanjem CPK v krvi.

Preglednica 4 prikazuje pogostnost izmerjenih jetrnih laboratorijskih odstopanj in zvišanje kreatin-fosfokinaze za vse stopnje in za stopnjo 3-4.

Preglednica 4. Preiskave delovanja jeter in druge laboratorijske preiskave v študiji faze III GO28141

Spremembe v zabeleženih rezultatih laboratorijskih preiskav	Kobimetinib in vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo in vemurafenib (n = 246) (%)	
	Vse stopnje	Stopnja 3-4	Vse stopnje	Stopnja 3-4
Preiskave delovanja jeter				
Zvišanje AF	69	7	55	3
Zvišanje ALT	67	11	54	5
Zvišanje AST	71	7	43	2
Zvišanje GGT	62	20	59	17
Zvišanje bilirubina v krvi	33	2	43	1
Druge laboratorijska odstopanja				
Zvišanje CPK v krvi	70	12	14	< 1

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

V študiji faze III z zdravilom Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom je bilo med bolniki z neoperabilnim ali metastatskim melanomom (n = 247) 183 bolnikov (74 %), mlajših od 65 let, 44 (18 %) je bilo starih od 65 do 74 let, 16 (6 %) od 75 do 84 let in 4 bolniki (2 %) so bili stari 85 let ali več. Delež bolnikov, ki so se jim pojavili neželeni učinki, je bil med mlajšimi od 65 let podoben kot med starimi 65 let ali več. Bolniki, stari 65 let ali več, so imeli večjo verjetnost za resne neželene učinke in za neželene učinke, ki so povzročili prenehanje zdravljenja s kobimetinibom, kot bolniki, mlajši od 65 let.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Cotellic pri otrocih in mladostnikih ni bila v celoti dokazana. Varnost zdravila Cotellic so ocenili v multicentrični, odprti študiji povečevanja odmerka pri 55 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, s solidnimi tumorji. Varnostni profil zdravila Cotellic pri teh bolnikih se je skladal z varnostnim profilom pri odrasli populaciji (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih preskušanj pri osebah z okvaro ledvic niso izvedli. Na podlagi rezultatov populacijske farmakokinetične analize bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o zdravilu Cotellic za bolnike s hudo okvaro ledvic je zelo malo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Cotellic uporabljati previdno.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah pri ljudeh ni bilo izkušenj s prevelikim odmerjanjem. Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba uporabo kobimetiniba prekiniti in uvesti podporno zdravljenje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje kobimetiniba ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EE02

Mehanizem delovanja

Kobimetinib je reverzibilen, selektiven, alosteričen peroralni zaviralec, ki blokira pot mitogeno aktivirane proteinske kinaze (MAPK), in sicer z vplivom na mitogeno aktivirano, z zunajceličnim signalom regulirano kinazo (MEK) 1 in MEK 2. To povzroči zavrtje fosforilacije z zunajceličnim signalom povezane kinaze (ERK) 1 in ERK 2. Zato kobimetinib blokira proliferacijo celic, ki jo inducira pot MAPK, z zavrtjem signalnega vozlišča MEK1/2.

Predklinični modeli so pokazali, da kombinacija kobimetiniba in vemurafeniba s sočasnim delovanjem na mutirane beljakovine BRAF V600 in beljakovine MEK v melanomskih celicah zavre reaktivacijo poti MAPK z MEK1/2 in tako močnejše zavre znotrajcelično signalizacijo in zmanjša proliferacijo tumorskih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Za zdravilo Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom pri bolnikih z metastazami v osrednjem živčevju je malo podatkov o varnosti, podatkov o učinkovitosti pa ni. Ni podatkov pri bolnikih z nekožnim malignim melanomom.

Študija GO28141 (coBRIM)

Študija GO28141 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze III za oceno varnosti in učinkovitosti zdravila Cotellic v kombinaciji z vemurafenibom v primerjavi s kombinacijo vemurafeniba in placeba pri predhodno nezdravljenih bolnikih z neoperabilnim, lokalno napredovalim (stadij IIIc) ali metastatskim (stadij IV) melanomom z mutacijo BRAF V600.

V študijo GO28141 so bili vključeni samo bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG 0 in 1. Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG 2 ali več so bili iz študije izključeni.

Po potrditvi mutacije BRAF V600 s testom mutacije cobas[®] 4800 BRAF V600 so 495 predhodno nezdravljenih bolnikov z neoperabilnim lokalno napredovalim ali metastatskim melanomom randomizirali ali na:

- placebo enkrat na dan od 1. do 21. dne vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja in 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan od 1. do 28. dne, ali na
- 60 mg zdravila Cotellic enkrat na dan od 1. do 21. dne vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja in 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan od 1. do 28. dne.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) po oceni raziskovalca (INV, investigator). Sekundarni opazovani dogodki so obsegali celokupno preživetje (OS, overall survival), delež objektivnega odziva (ORR, objective response rate), trajanje odziva (DoR, duration of response) po oceni raziskovalca in PFS po oceni neodvisnega revizijskega telesa (IRF, independent review facility).

Ključne značilnosti so bile: 58 % bolnikov je bilo moških, mediana starosti je bila 55 let (razpon: od 23 do 88 let), 60 % je imelo metastatski melanom v stadiju M1c, delež bolnikov z zvišanjem LDH pa je bil v skupini s kobimetinibom in vemurafenibom 46,3 % ter v skupini s placebom in vemurafenibom 43,0 %.

V študiji GO28141 je bilo 89 bolnikov (18,1 %) starih od 65 do 74 let, 38 bolnikov (7,7 %) od 75 do 84 let in 5 bolnikov (1,0 %) starih 85 let ali več.

Rezultati o učinkovitosti so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji GO28141 (coBRIM)

	Zdravilo Cotellic + vemurafenib n = 247	Placebo + vemurafenib n = 248
Primarni opazovani dogodek^{a, f}		
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
Mediana (meseci) (95-% interval zaupanja)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Ključni sekundarni opazovani dogodki^{a, f}		
Celokupno preživetje (OS)^g		
Mediana (meseci) (95-% interval zaupanja)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja) ^b	0,70 (0,55; 0,90) (p-vrednost = 0,0050 ^e)	
Delež objektivnega odziva (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
95-% interval zaupanja za ORR ^c	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
Razlika v objektivnem deležu odziva % (95-% interval zaupanja) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Najboljši celokupni odziv		
Popolni odziv	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Delni odziv	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabilna bolezen	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Trajanje odziva		
Mediana trajanja odziva (meseci) 95-% interval zaupanja za mediano	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = ni ocenljivo (*not evaluable*).

^a Ocenil in potrdil raziskovalec (INV) z uporabo RECIST v 1.1.

^b Stratificirano po geografski regiji in klasifikaciji zasevkov (stadiju bolezni).

^c Z uporabo Clopper-Pearsonove metode.

^d Z uporabo Hauck-Andersonove metode.

^e p-vrednost za celokupno preživetje (0,0050) je preseгла predhodno določeno mejo (p-vrednost < 0,0499).

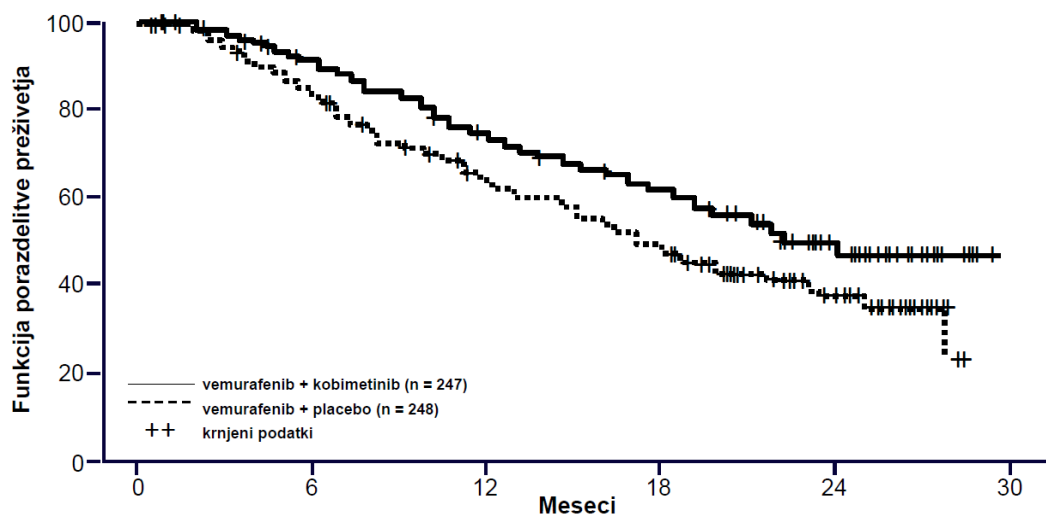
^f Presečni datum zbiranja podatkov za posodobljeno analizo preživetja brez napredovanja bolezni in sekundarnih opazovanih dogodkov, delež objektivnega odziva, najboljšega celokupnega odziva in trajanja odziva, je bil 16. januar 2015. Mediana spremljanja je bila 14,2 meseca.

^g Presečni datum zbiranja podatkov za končno analizo celokupnega preživetja je bil 28. avgust 2015; mediana spremljanja je bila 18,5 meseca.

Primarna analiza za študijo GO28141 je bila izvedena s podatki s presečnim datumom 9. maj 2014. Pomembno izboljšanje v primarnem opazovanem dogodku, PFS po oceni raziskovalca, so opazili pri bolnikih, dodeljenih v skupino, ki je prejela zdravilo Cotellic in vemurafenib, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in vemurafenib (razmerje ogroženosti 0,51 (0,39; 0,68); vrednost $p < 0,0001$). Mediana ocene za PFS po oceni raziskovalca je bila 9,9 meseca za skupino z zdravilom Cotellic in vemurafenibom v primerjavi s 6,2 meseca za skupino s placebom in vemurafenibom. Mediana ocene za PFS po oceni neodvisnega revizijskega telesa je bila 11,3 meseca za skupino z zdravilom Cotellic in vemurafenibom v primerjavi s 6,0 meseca za skupino s placebom in vemurafenibom (razmerje ogroženosti 0,60 (0,45; 0,79); vrednost $p = 0,0003$). Delež objektivnega odziva (ORR) je bil v skupini z zdravilom Cotellic in vemurafenibom 67,6 % v primerjavi s 44,8 % v skupini s placebom in vemurafenibom. Razlika v ORR je bila 22,9 % (vrednost $p < 0,0001$).

Končna analiza celokupnega preživetja za študijo GO28141 je bila izvedena s podatki s presečnim datumom 28. avgust 2015. Pomembno izboljšanje v celokupnem preživetju so opazili pri bolnikih, dodeljenih v skupino, ki je prejela zdravilo Cotellic in vemurafenib, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in vemurafenib (slika 1). Ocenjeno celokupno preživetje po 1 letu (75 %) in 2 letih (48 %) je bilo za skupino, ki je prejela zdravilo Cotellic in vemurafenib, večje kot za skupino, ki je prejela placebo in vemurafenib (64 % po 1 letu in 38 % po 2 letih).

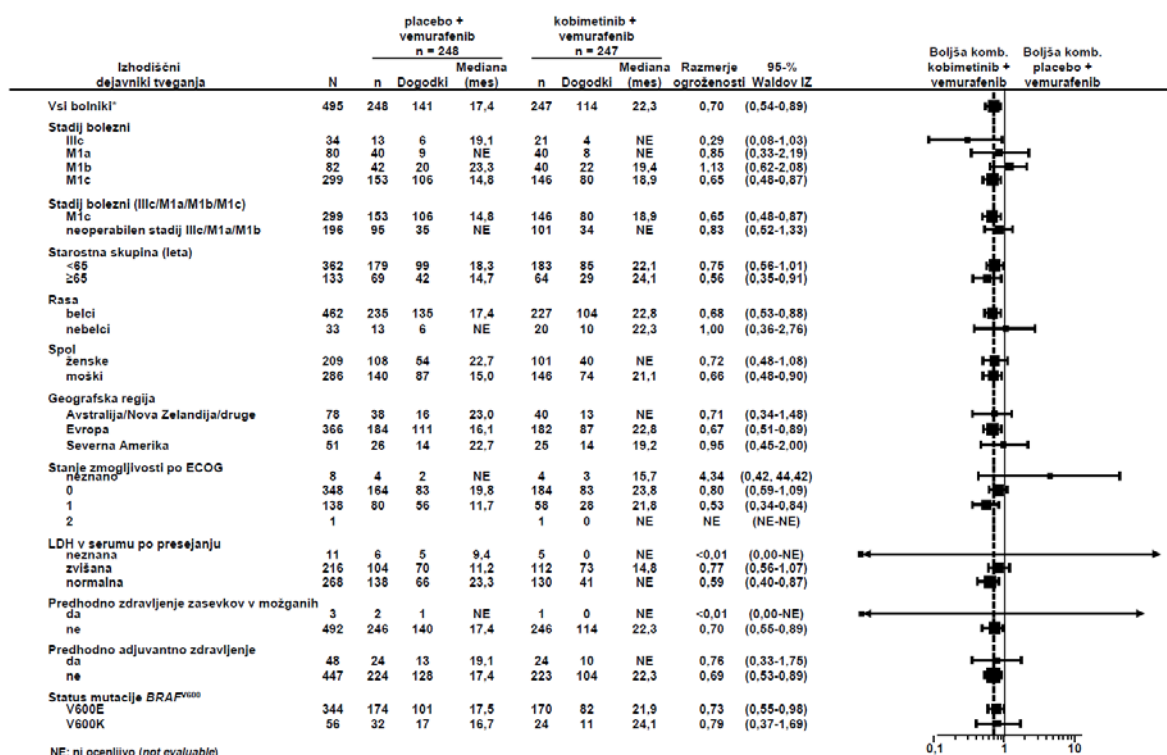
Slika 1. Kaplan-Meierjevi krivulji končnega celokupnega preživetja – populacija z-namenom-zdravljenja (presečni datum 28. avgust 2015)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

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

Slika 2. Drevesni diagram razmerij ogroženosti za končno celokupno preživetje v analizah podskupin – populacija z-namenom-zdravljenja (presečni datum 28. avgust 2015)



Splošno zdravstveno stanje/kakovost življenja, povezano z zdravjem, po navedbi bolnika so merili z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire – Core 30*). Rezultati za vsa funkcijska področja in večino simptomov (izgubo apetita, zaprtost, navzeo in bruhanje, dispnejo, bolečine, utrujenost) so pokazali, da je bila povprečna sprememba od izhodišča med zdravljenima skupinama podobna in se ni klinično pomembno spremenila (vsi rezultati so se od izhodiščne vrednosti razlikovali za ≤ 10 točk).

Študija NO25395 (BRIM7)

Učinkovitost zdravila Cotellic so ocenili v študiji faze Ib NO25395. Študija je bila izvedena za oceno varnosti, prenašanja, farmakokinetike in učinkovitosti zdravila Cotellic, dodanega vemurafenibu, za zdravljenje bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 (ugotovljeno s testom mutacije cobas® 4800 BRAF V600).

V tej študiji so 129 bolnikov zdravili s kombinacijo zdravila Cotellic in vemurafeniba: 63 bolnikov predhodno še ni dobivalo zaviralca BRAF (BRAFi; *BRAF inhibitor*), 66 bolnikom pa je bolezen med predhodnim zdravljenjem z vemurafenibom napredovala. Od 63 bolnikov, ki predhodno še niso dobivali BRAFi, je bilo 20 bolnikov predhodno sistemsko zdravljenih zaradi napredovelega melanoma, večina (80 %) z imunoterapijo.

V študiji NO25395 so se rezultati populacije, še nezdravljene z BRAFi, na splošno ujemali s tistimi v študiji GO28141. Bolniki, predhodno še nezdravljeni z BRAFi (n = 63), so dosegli 87-% delež objektivnega odziva, vključno s popolnim odzivom pri 16 % bolnikov. Mediana trajanja odziva je bila 14,3 meseca. Mediana PFS je bila pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z BRAFi, 13,8 meseca (mediana časa spremljanja 20,6 meseca).

Med bolniki, ki jim je bolezen med uporabo vemurafeniba napredovala (n = 66), je bil delež objektivnega odziva 15 %. Mediana trajanja odziva je bila 6,8 meseca. Mediana PFS pri bolnikih, ki jim je bolezen med uporabo vemurafeniba napredovala, je bila 2,8 meseca; mediana spremljanja je bila 8,1 meseca.

Med bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem BRAF, je bila mediana celokupnega preživetja 28,5 mesecev (95-% interval zaupanja: 23,3-34,6). Med bolniki, ki jim je bolezen med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF napredovala, je bila mediana celokupnega preživetja 8,4 mesece (95-% interval zaupanja: 6,7-11,1).

Pediatrična populacija

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike zdravila Cotellic pri pediatričnih bolnikih (< 18 let, n = 55) so izvedli multicentrično, odprto študijo faze I/II s povečevanjem odmerka. V študijo so vključili pediatrične bolnike s solidnimi tumorji z znano ali možno aktivacijo poti RAS/RAF/MEK/ERK, pri katerih standardna terapija ni bila učinkovita ali je niso mogli prenašati, oziroma zanje ni bilo standardne možnosti zdravljenja. Bolnike so zdravili z do 60 mg zdravila Cotellic peroralno enkrat dnevno od 1. do 21. dneva vsakega 28-dnevnega cikla. Delež celokupnega odziva je bil majhen z le 2 delnima odzivoma (3,6 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku 60 mg pri onkoloških bolnikih je bila hitrost absorpcije kobimetiniba zmerna in mediana t_{max} je bila 2,4 ure. Povprečna C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 273 ng/ml in povprečna AUC_{0-24} 4340 ng.h/ml. Povprečni delež kopičenja je bil v stanju dinamičnega ravnovesja približno 2,4-kratno.

Farmakokinetika kobimetiniba je v razponu odmerkov od ~ 3,5 mg do 100 mg linearna.

Absolutna biološka uporabnost kobimetiniba je bila pri zdravih osebah 45,9 % (90-% interval zaupanja: 39,7 %; 53,1 %). Pri zdravih osebah so opravili študijo masnega ravnovesja, ki je pokazala, da se pri človeku kobimetinib izdatno presnavlja in izloča z blatom. Absorbirani delež je bil ~ 88 %: to kaže veliko absorpcijo in presnovo prvega prehoda.

Pri zdravih osebah uporaba zdravila na poln želodec (masten obrok) ne spremeni farmakokinetike kobimetiniba v primerjavi z uporabo na tešče. Ker hrana ne vpliva na farmakokinetiko kobimetiniba, ga je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Kobimetinib je *in vitro* 94,8-% vezan na beljakovine v človeški plazmi. Prednostne vezave na človeške eritrocite niso opazili (razmerje med krvjo in plazmo 0,93).

Pri zdravih osebah, ki so dobile intravenski odmerek 2 mg, je bil volumen porazdelitve 1050 l. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni volumen porazdelitve pri onkoloških bolnikih 806 l.

Kobimetinib je substrat P-gp *in vitro*. Prenos preko krvno-možganske pregrade ni znan.

Biotransformacija

Kot kaže, sta glavni poti presnove kobimetiniba oksidacija s CYP3A in glukuronidacija z UGT2B7. Kobimetinib je prevladujoča snov v plazmi. V plazmi niso opazili oksidativnih presnovkov, ki bi presegali 10 % celotne radioaktivnosti v obtoku; prav tako niso opazili za človeka specifičnih presnovkov. Nespremenjeno zdravilo je v blatu predstavljalo 6,6 % uporabljenega odmerka in v urinu 1,6 % uporabljenega odmerka. To kaže, da se kobimetinib v prvi vrsti presnovi in se le minimalno izloča skozi ledvice. *In vitro* podatki nakazujejo, da kobimetinib ni zaviralec OAT1, OAT3 ali OCT2.

Izločanje

Kobimetinib in njegove presnovke so opredelili v študiji masnega ravnovesja pri zdravih osebah. V povprečju se je v 17 dneh pojavilo 94 % odmerka. Kobimetinib se je izdatno presnovil in izločil v blatu.

Po uporabi intravenskega odmerka 2 mg kobimetiniba je bil povprečni plazemski očistek 10,7 l/uro. Povprečni navidezni očistek po peroralnem odmerku 60 mg je bil pri onkoloških bolnikih 13,8 l/uro. Povprečni eliminacijski razpolovni čas po peroralni uporabi kobimetiniba je bil 43,6 ure (razpon: od 23,1 do 69,6 ure). Zato se lahko kobimetinib popolnoma odstrani iz sistemskega obtoka šele do 2 tedna po prenehanju uporabe.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so ugotovili, da spol, rasa, etnična pripadnost, izhodiščna ocena ECOG ter blaga in zmerna okvara ledvic niso vplivali na farmakokinetiko kobimetiniba. Izhodiščna starost in izhodiščna telesna masa sta se izkazali za statistično značilni sopspremenljivki, kar zadeva očistek kobimetiniba in njegov volumen porazdelitve. Vendar analiza občutljivosti ne kaže, da bi katera od teh dveh sopspremenljivk klinično pomembno vplivala na izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja.

Spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključila 210 žensk in 277 moških, spol ne vpliva na izpostavljenost kobimetinibu.

Starejši bolniki

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključila 133 bolnikov, starih ≥ 65 let, starost ne vpliva na izpostavljenost kobimetinibu.

Okvara ledvic

Na podlagi predkliničnih podatkov in študije masnega ravnovesja pri človeku se kobimetinib večinoma presnovi in se le minimalno izloča skozi ledvice. Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Populacijska farmakokinetična analiza s podatki 151 bolnikov z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 60 do manj kot 90 ml/min), 48 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do manj kot 60 ml/min) in 286 bolnikov z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina večji ali enak 90 ml/min) je pokazala, da očistek kreatinina ne vpliva pomembno na izpostavljenost kobimetinibu.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so ugotovili, da blaga do zmerna okvara ledvic ne vpliva na izpostavljenost kobimetinibu. Podatkov o zdravlju Cotellic za bolnike s hudo okvaro ledvic je zelo malo.

Okvara jeter

Farmakokinetiko kobimetiniba so ocenili pri 6 bolnikih z blago okvaro jeter (stopnje A po Child Pughovi lestvici), 6 bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child Pughovi lestvici), 6 bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child Pughovi lestvici) in 10 zdravih preiskovancih. Sistemska izpostavljenost celokupnemu kobimetinibu po enkratnem odmerku je bila pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter podobna kot pri zdravih preiskovancih, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa je bila izpostavljenost celokupnemu kobimetinibu manjša (razmerje geometrijskih povprečnih vrednosti $AUC_{0-\infty}$ je bilo pri njih v primerjavi z zdravimi preiskovanci 0,69), kar se ne smatra za klinično pomembno. Izpostavljenost prostemu kobimetinibu je bila pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa približno 2-krat večja (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Največji odmerek, ki so ga prenašali pediatrični bolniki z rakom (Maximum Tolerated Dose - MTD), je bil 0,8 mg/kg/dan za tablete in 1,0 mg/kg/dan za suspenzijo. Geometrijski srednji (CV %) izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja za pediatrične bolnike pri določenem MTD 1,0 mg/kg/dan (oblika suspenzije) sta bili $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5 %) in $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng·h/ml (87,0 %), kar je približno 50 % nižje kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli odmerek 60 mg enkrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti s kobimetinibom niso izvedli. Običajne študije genotoksičnosti s kobimetinibom so bile negativne.

Namenskih študij plodnosti na živalih s kobimetinibom niso izvedli. V študijah toksičnosti so opazili degenerativne spremembe reproduktivnih tkiv, vključno z večjo apoptozo/nekrozo *corpora lutea* in seminalnih vezikul ter epididimalnih in nožničnih epitelijskih celic pri podganah in epididimalnih epitelijskih celic pri psih. Klinični pomen tega ni znan.

Pri brejih podganah uporabljeni kobimetinib je povzročil smrtnost zarodkov in malformacije velikih žil in lobanje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile podobne kot pri človeku ob priporočenem odmerku.

Kardiovaskularne varnosti kobimetiniba v kombinaciji z vemurafenibom niso ocenili *in vivo*. *In vitro* je kobimetinib povzročil zmerno zavrtje ionskih kanalčkov hERG ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]); to je približno 18-krat več od največje koncentracije v plazmi (C_{max}) med uporabo odmerka 60 mg, ki bo na trgu (nevezani $C_{max} = 14$ ng/ml [0,03 μM]).

Študije toksičnosti pri podganah in psih so pokazale na splošno reverzibilne degenerativne spremembe v kostnem mozgu, prebavilih, koži, timusu, nadledvičnih žlezah, jetrih, vranici, bezgavkah, ledvicah, srcu, jajčnikih in nožnici pri plazemski izpostavljenosti, nižji od klinično učinkovite. Med toksičnimi učinki, ki so omejili odmerek, so bile kožne razjede, eksudati na površini in akantozna pri podganah, pri psih pa kronično aktivno vnetje in degeneracija požiralnika, povezana z različnimi stopnjami gastroenteropatije.

V študiji toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri mladih podganah je bila sistemska izpostavljenost kobimetinibu 10. dan po skotitvi od 2- do 11-krat večja kot 38. dan po skotitvi, ko je bila podobna kot pri odraslih podganah. Pri mladih podganah je uporaba kobimetiniba povzročila podobne spremembe, kot so jih opazili v ključnih študijah toksičnosti pri odraslih, vključno z reverzibilnimi degenerativnimi spremembami v timusu in jetrih, zmanjšanjem mase vranice in ščitnice/obščitnic, zvišanjem fosforja, bilirubina in eritrocitne mase ter znižanjem trigliceridov. Umrljivost se je pri mladih podganah pojavila ob odmerku (3 mg/kg), ki ni povzročil umrljivosti odraslih živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Laktoza monohidrat
Mikrokristalna celuloza (E460)
Premreženi natrijev karmelozat (E468)
Magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Polivinilalkohol
Titanov dioksid (E171)
Makrogol 3350
Smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prosojni pretisni omot iz PVC/PVDC, ki vsebuje 21 tablet. Eno pakiranje vsebuje 63 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1048/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Cotellic 20 mg filmsko obložene tablete
kobimetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kobimetinibjev hemifumarat, kolikor ga ustreza 20 mg kobimetiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Tablete vsebujejo tudi laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

63 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1048/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

cotellic

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Cotellic 20 mg filmsko obložene tablete
kobimetinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cotellic 20 mg filmsko obložene tablete kobimetinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cotellic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cotellic
3. Kako jemati zdravilo Cotellic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cotellic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cotellic in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Cotellic

Zdravilo Cotellic je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino kobimetinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Cotellic

Zdravilo Cotellic uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov s posebno vrsto kožnega raka, imenovanega melanom, ki se je razširil v druge dele telesa ali ga ni mogoče odstraniti z operacijo.

- Uporablja se v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, imenovanim vemurafenib.
- Uporabljati ga je mogoče le pri bolnikih, katerih rak ima spremembo (mutacijo) v beljakovini, imenovani "BRAF". Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik opravil test za to mutacijo. Ta sprememba je morda povzročila nastanek vašega melanoma.

Kako deluje zdravilo Cotellic

Zdravilo Cotellic je usmerjeno na beljakovino, imenovano "MEK", ki je pomembna za nadzor rasti rakavih celic. Če je zdravilo Cotellic uporabljeno v kombinaciji z vemurafenibom (ki je usmerjen na spremenjeno beljakovino "BRAF"), dodatno upočasni ali ustavi rast raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cotellic

Ne jemljite zdravila Cotellic:

- če ste alergični na kobimetinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Cotellic posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cotellic se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate:

- **Krvavitev**

Zdravilo Cotellic lahko povzroči hudo krvavitev, zlasti v možganih ali trebuhu (*glejte tudi "Huda krvavitev" v poglavju 4*). Takoj obvestite zdravnika, če imate neobičajno krvavitev ali katerega koli od navedenih simptomov: glavobol, omotico, občutek šibkosti, kri v blatu ali črno blato in bruhanje krvi.

- **Težave z očmi**

Zdravilo Cotellic lahko povzroči težave z očmi (*glejte tudi "Težave z očmi (težave z vidom)" v poglavju 4*). Takoj obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem pojavi kateri od naslednjih simptomov: zamegljen vid, popačen vid, delni izpad vida ali kakršne koli druge spremembe vida. Če se vam med jemanjem zdravila Cotellic pojavijo kakšne nove težave z vidom ali se vam obstoječe težave poslabšajo, mora zdravnik opraviti pregled oči.

- **Težave s srcem**

Zdravilo Cotellic lahko zmanjša količino krvi, ki jo prečrpa srce (*glejte tudi "Težave s srcem" v poglavju 4*). Zdravnik mora pred zdravljenjem z zdravilom Cotellic in med zdravljenjem opraviti preiskave, s katerimi preveri, kako dobro vaše srce črpa kri. Zdravnika takoj obvestite, če se vam pojavi občutek razbivanja srca, hitrega ali nerednega bitja srca ali če se vam pojavijo omotica, vrtoglavica, kratka sapa, utrujenost ali otekanje nog.

- **Težave z jetri**

Zdravilo Cotellic lahko med zdravljenjem zviša količino nekaterih jetrnih encimov v krvi. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da bo preveril raven teh encimov in da bo spremljal, kako dobro vam delujejo jetra.

- **Težave z mišicami**

Zdravilo Cotellic lahko povzroči zvečane koncentracije kreatin-fosfokinaze, encima, ki se nahaja predvsem v mišicah, srcu in možganih. To je lahko znak poškodbe mišic (rabdomiolize) (*glejte tudi "Težave z mišicami" v poglavju 4*). Za spremljanje tega bo zdravnik opravil preiskave krvi. Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od navedenih simptomov: bolečine v mišicah, mišični krči, šibkost in temno ali rdeče obarvan urin.

- **Driska**

Zdravnika morate takoj obvestiti, če se vam pojavi driska. Huda driska lahko povzroči izgubljanje tekočine iz telesa (dehidracijo). Upoštevajte zdravnikova navodila, kako ukrepati, da boste pomagali preprečiti ali zdraviti drisko.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Cotellic ni priporočljivo za otroke in mladostnike. Varnost in učinkovitost zdravila Cotellic pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Cotellic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Cotellic namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Cotellic.

Preden vzamete zdravilo Cotellic, se posvetujte z zdravnikom, če jemljete:

Zdravilo	Namen uporabe zdravila
itrakonazol, klaritromicin, eritromicin, telitromicin, vorikonazol, rifampicin, posakonazol, flukonazol, mikonazol	proti nekaterim glivičnim in bakterijskim okužbam
ritonavir, kobicistat, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir	proti okužbi s HIV
telaprevir	proti hepatitisu C
nefadozon	proti depresiji
amiodaron	proti neenakomernemu bitju srca
diltiazem, verapamil	proti visokemu krvnemu tlaku
imatiniib	proti raku
karbamazepin, fenitoin	proti epileptičnim krčem (konvulzijam)
šentjanževka	zeliščno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije. Na voljo je brez recepta.

Zdravilo Cotellic s hrano in pijačo

Izogibajte se jemanju zdravila Cotellic z grenivkinim sokom, ker bi lahko ta povečal količino zdravila Cotellic v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravilo Cotellic ni priporočljivo med nosečnostjo: učinki zdravila Cotellic pri nosečnicah sicer niso raziskani, vendar je mogoče, da zdravilo povzroči trajno okvaro ali prirojene hibe pri še nerojenem otroku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Cotellic ali v 3 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.
- Ni znano, ali zdravilo Cotellic prehaja v materino mleko. Zdravnik se bo z vami pogovoril o koristih in tveganjih jemanja zdravila Cotellic, če dojite.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati dva učinkovita načina kontracepcije, na primer kondom ali kakšno drugo pregradno metodo (s spermicidom, če je na voljo). Z zdravnikom se pogovorite o tem, katera kontracepcija je najprimernejša za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cotellic lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ne upravljajte vozil ali strojev, če imate težave z vidom ali druge težave, ki lahko vplivajo na vaše sposobnosti, npr. če ste omotični ali utrujeni. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Cotellic vsebuje laktozo in natrij

Tablete vsebujejo laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Cotellic

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek je 3 tablete (skupaj 60 mg) enkrat na dan.

- Tablete jemljite vsak dan 21 dni (to imenujemo "obdobje zdravljenja").
- Po 21 dneh naslednjih 7 dni ne vzemite nobene tablete zdravila Cotellic. Med tem 7-dnevnim premorom v jemanju zdravila Cotellic morate še naprej jemati vemurafenib, kot vam je naročil zdravnik.
- Po 7 dneh premora začnite naslednje 21-dnevno obdobje zdravljenja z zdravilom Cotellic.
- Če se vam pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik zmanjša odmerek tega zdravila ali pa začasno ali trajno prekine zdravljenje z njim. Pri jemanju zdravila Cotellic natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta.

Jemanje zdravila

- Tablete zaužijte cele in z vodo.
- Zdravilo Cotellic lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če bruhate

Če po zaužitju zdravila Cotellic bruhate, tisti dan ne vzemite dodatnega odmerka zdravila Cotellic. Nadaljujte z jemanjem zdravila Cotellic kot običajno, naslednji dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cotellic, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cotellic, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. S seboj vzemite pakiranje zdravila in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cotellic

- Če je do naslednjega odmerka več kot 12 ur, vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpustite. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Cotellic

Pomembno je, da zdravilo Cotellic jemljete toliko časa, kot vam je predpisal zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se vam pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik zmanjša odmerek tega zdravila, ali začasno ali trajno prekine zdravljenje z njim.

Glejte tudi navodilo za uporabo vemurafeniba, ki se uporablja v kombinaciji z zdravilom Cotellic.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od spodaj opisanih neželenih učinkov, ali če se vam takšni učinki med zdravljenjem poslabšajo, takoj obvestite zdravnika.

Huda krvavitev (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Zdravilo Cotellic lahko povzroči hudo krvavitev, zlasti v možganih ali trebuhu. Odvisno od območja krvavitve so med simptomi lahko:

- glavoboli, omotica ali šibkost,
- bruhanje krvi,
- bolečine v trebuhu,
- rdeče ali črno obarvano blato.

Težave z očmi (težave z vidom) (zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Zdravilo Cotellic lahko povzroči težave z očmi. Nekatero od teh težav z očmi so lahko posledica "serozne retinopatije" (kopičenja tekočine pod očesno mrežnico). Med simptomi serozne retinopatije so:

- zamegljen vid,
- popačen vid,
- delni izpad vida,
- kakršne koli druge spremembe vida.

Težave s srcem (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Zdravilo Cotellic lahko zmanjša količino krvi, ki jo črpa srce. Med simptomi so lahko:

- omotičnost,
- vrtoglavica,
- kratka sapa,
- občutek utrujenosti,
- občutek razbijanja, hitrega bitja ali neenakomernega bitja srca,
- otekanje nog.

Težave z mišicami (občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zdravilo Cotellic lahko povzroči poškodbo mišic (rabdomiolizo); simptomi so lahko:

- bolečine v mišicah,
- mišični krči in šibkost,
- temno ali rdeče obarvan urin.

Driska (zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Zdravnika morate takoj obvestiti, če se vam pojavi driska, in upoštevati morate zdravnikova navodila, kako ukrepati, da boste pomagali preprečiti ali zdraviti drisko.

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- večja občutljivost kože za sončno svetlobo,
- izpuščaji,
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- zvišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi),
- nenormalni izvidi preiskav krvi, povezanih s kreatin-fosfokinazo, encimom, ki se nahaja večinoma v srcu, možganih in skeletnih mišicah,
- bruhanje,
- izpuščaji na koži s ploščatimi predeli spremenjene barve ali dvignjenimi bulicami, podobnimi aknam,
- visok krvni tlak,
- anemija (majhno število rdečih krvnih celic),
- krvavitev,
- nenormalna zadebelitev kože,
- otekanje (običajno) nog (periferni edem),
- srbeča ali suha koža,
- bolečine v ustih ali razjede v ustih, vnetje sluznice (stomatitis).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nekatere vrste raka kože, npr. bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom kože in keratoakantom,
- dehidracija, ko telesu primanjkuje tekočine,
- zmanjšanje koncentracije fosfata ali natrija (pokaže se na preiskavah krvi),
- zvečanje koncentracije sladkorja (pokaže se na preiskavah krvi),

- porast jetrnega barvila (imenovanega "bilirubin") v krvi. Med znaki je porumenelost kože ali oči;
- vnetje pljuč, ki lahko povzroči težko dihanje in je lahko smrtno nevarno (to imenujemo "pnevmonitis").

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cotellic

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP/Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cotellic

- Učinkovina je kobimetinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje kobimetinibjev hemifumarat, kolikor ga ustreza 20 mg kobimetiniba.
- Druge sestavine zdravila so (glejte poglavje 2 "Zdravilo Cotellic vsebuje laktozo in natrij"):
 - laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat v jedru tablete ter
 - polivinilalkohol, titanov dioksid, makrogol in smukec v filmski oblogi.

Izgled zdravila Cotellic in vsebina pakiranja

Zdravilo Cotellic filmsko obložene tablete so bele, okrogle tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "COB". Na voljo je ena velikost pakiranja: 63 tablet (3 pretisni omoti po 21 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.