

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cotellic 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kobimetinibo hemifumarato, atitinkančio 20 mg kobimetinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 36 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltos spalvos, apvalios, maždaug 6,6 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „COB“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cotellic skirtas vartoti derinyje su vemurafenibu suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta nerezekuotina ar metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pacientų gydymą Cotellic ir vemurafenibo deriniu turi pradėti ir prižiūrėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis patirties vartojant priešvėžinius vaistinius preparatus.

Prieš pradėdant skirti šį gydymą, įteisintu tyrimo metodu turi būti patvirtinta, jog pacientui yra BRAF V600 mutacijai teigiama melanoma (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama Cotellic dozė yra 60 mg (3 tabletės po 20 mg) kartą per parą.

Cotellic vartojamas 28 dienų trukmės ciklais. Kiekvieną dozę sudaro trys 20 mg stiprumo tabletės (60 mg), kurias reikia vartoti kartą per parą 21 dieną paeiliui (gydymo laikotarpis nuo 1-osios iki 21-osios dienos); vėliau turi būti 7 dienų trukmės pertrauka (gydymo pertrauka nuo 22-osios iki 28-osios dienos). Kiekvieną kitą gydymo Cotellic ciklą reikia pradėti pasibaigus 7 dienų trukmės gydymo pertraukai.

Informacija apie vemurafenibo dozavimą pateikiama šio vaisto PCS.

Gydymo trukmė

Gydymą Cotellic reikia tęsti iki tol, kol pacientui jau nebus nustatoma palankaus poveikio arba kol nepasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. toliau pateiktą 1 lentelę).

Praleidus vaisto dozės vartojimą

Praleidus vaisto dozę, ją galima vartoti likus ne mažiau kaip 12 valandų iki kitos dozės vartojimo, kad būtų išlaikytas vieno karto per parą dozavimo režimas.

Vėmimas

Jei pavartojus Cotellic pasireiškia vėmimas, pacientas tą dieną negali vartoti papildomos dozės, o gydymą turi tęsti kaip įprasta kitą dieną.

Bendrieji dozės keitimo patarimai

Sprendimas apie tai, ar reikia mažinti kurio nors vieno vaistinio preparato ar abiejų vaistų dozes, turi būti priimtas gydytojui įvertinus vaistinio preparato saugumą ir toleravimą kiekvienam pacientui atskirai. Cotellic dozės keitimas nepriklauso nuo vemurafenibo dozės keitimo.

Jeigu pasireiškus toksiniam poveikiui, praleidžiamas vaisto dozių vartojimas, vėliau šių dozių suvartoti nereikia. Jeigu vaisto dozė sumažinama, vėliau jos didinti negalima.

Toliau pateikiamoje 1 lentelėje nurodytos bendrosios Cotellic dozės keitimo rekomendacijos.

1 lentelė. Rekomenduojamas Cotellic dozės keitimo planas

Sunkumo laipsnis (CTC-AE)*	Rekomenduojama Cotellic dozė
1-ojo laipsnio ar 2-ojo laipsnio (toleruojamas)	Dozės nemažinti. Išlaikyti Cotellic vartojimą dozėmis po 60 mg (3 tabletes) kartą per parą.
2-ojo laipsnio (netoleruojamas) ar 3/4-ojo laipsnio	
1-asis pasireiškimas	Laikinais nutraukti gydymą iki reiškinys taps ≤ 1-ojo laipsnio, atnaujinti vaisto vartojimą skiriant po 40 mg (2 tabletes) kartą per parą.
2-asis pasireiškimas	Laikinais nutraukti gydymą iki reiškinys taps ≤ 1-ojo laipsnio, atnaujinti vaisto vartojimą skiriant po 20 mg (1 tabletę) kartą per parą.
3-iasis pasireiškimas	Apsvarstyti gydymo nutraukimo visam laikui klausimą.

* Klinikinių nepageidaujamų reiškinių sunkumas vertinamas pagal Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTC-AE*) klasifikaciją, versija 4.0.

Patarimai dėl dozės keitimo pasireiškus kraujavimui

Pasireiškus 4-ojo laipsnio reiškiniui arba kraujavimui į galvos smegenis: gydymą Cotellic reikia laikinai nutraukti. Gydymą Cotellic reikia nutraukti visam laikui, jeigu pasireiškę kraujavimo reiškiniai priskiriami Cotellic poveikiui.

Pasireiškus 3-iojo laipsnio reiškiniui: gydymą Cotellic reikia laikinai nutraukti, kol paciento būklė bus ištirta ir kad būtų išvengta bet kokio galimo reiškinio pasunkėjimo. Neturima duomenų apie tai, ar būtų veiksminga keisti Cotellic dozę pasireiškus kraujavimo reiškinį. Priimant sprendimą dėl gydymo Cotellic atnaujinimo, reikia atsižvelgti į klinikinę situaciją. Nutraukus gydymą Cotellic, jei kliniškai reikalinga galima ir toliau skirti vemurafenibo.

Patarimai dėl dozės keitimo pasireiškus sutrikusiai kairiojo skilvelio funkcijai

Reikia apsvarstyti gydymo Cotellic nutraukimo visam laikui klausimą, jeigu pasireiškę širdies sutrikimo simptomai priskiriami Cotellic poveikiui ir jie nepalengvėja laikinai nutraukus vaisto vartojimą.

2 lentelė. Rekomenduojamas Cotellic dozės keitimo planas pacientams, kuriems nuo gydymo pradžios sumažėja kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF)

Pacientas	KSIF reikšmė	Rekomenduojamas Cotellic dozės keitimas	KSIF reikšmė po gydymo pertraukos	Rekomenduojama Cotellic paros dozė
Nepatiriantis simptomų	≥ 50 % (arba 40-49 % ir < 10 % absoliutus sumažėjimas nuo gydymo pradžios)	Tęsti paskirtos dozės vartojimą	Netaikoma	Netaikoma
	< 40 % (arba 40-49 % ir ≥ 10 % absoliutus sumažėjimas nuo gydymo pradžios)	Laikiniai 2 savaitėms nutraukti gydymą	< 10 % absoliutus sumažėjimas nuo gydymo pradžios	1-asis pasireiškimas: 40 mg
			< 40 % (arba ≥ 10 % absoliutus sumažėjimas nuo gydymo pradžios)	2-asis pasireiškimas: 20 mg 3-iasis pasireiškimas: nutraukti visam laikui
Patiriantis simptomų	Netaikoma	Laikiniai 4 savaitėms nutraukti gydymą	Nesukelianti simptomų ir < 10 % absoliutus sumažėjimas nuo gydymo pradžios	1-asis pasireiškimas: 40 mg
			Nesukelianti simptomų ir < 40 % (arba ≥ 10 % absoliutus sumažėjimas nuo gydymo pradžios)	2-asis pasireiškimas: 20 mg
			Sukelianti simptomų, nepriklausomai nuo KSIF reikšmės	3-iasis pasireiškimas: nutraukti visam laikui
				Nutraukti gydymą visam laikui

Keičiant Cotellic dozavimą gydymą vemurafenibu galima tęsti, jeigu kliniškai reikalinga.

Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus rabdomiolizei ir padidėjus kreatino fosfokinazės (CK) aktyvumui

Rabdomiolizė arba simptominis CK aktyvumo padidėjimas

Gydymą Cotellic reikia laikinai nutraukti. Jeigu rabdomiolizė arba simptominis CK aktyvumo padidėjimas per 4 savaites nepalengvėja, gydymą Cotellic reikia visam laikui nutraukti. Jeigu reiškinių sunkumas per 4 savaites palengvėja bent vienu laipsniu ir jeigu kliniškai reikalinga, gydymą Cotellic galima atnaujinti skiriant 20 mg mažesnę dozę. Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti. Keičiant Cotellic dozavimą gydymą vemurafenibu galima tęsti.

Simptomų nesukeliantis CK aktyvumo padidėjimas

Pasireiškus 4-ojo laipsnio reiškiniui: gydymą Cotellic reikia laikinai nutraukti. Jeigu nutraukus vaisto vartojimą per 4 savaites padidėjęs CK aktyvumas nesumažėja iki ≤ 3 -iojo laipsnio, gydymą Cotellic reikia visam laikui nutraukti. Jeigu CK aktyvumas per 4 savaites sumažėja iki ≤ 3 -iojo laipsnio ir jeigu kliniškai reikalinga, gydymą Cotellic galima atnaujinti skiriant 20 mg mažesnę dozę, o paciento būklę reikia atidžiai stebėti. Keičiant Cotellic dozavimą gydymą vemurafenibu galima tęsti.

Pasireiškus ≤ 3 -iojo laipsnio reiškiniui: jeigu buvo atmesta rbdmiolizės diagnozė, Cotellic dozavimo koreguoti nereikia.

Patarimai dėl Cotellic dozės keitimo, kai vaisto vartojama kartu su vemurafenibu

Laboratoriniai kepenų funkcijos rodmenų pokyčiai

Pasireiškus 1-ojo ir 2-ojo laipsnių laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų pokyčių, gydymą Cotellic ir vemurafenibu reikia tęsti paskirtomis dozėmis.

Pasireiškus 3-iojo laipsnio reiškiniams: reikia tęsti paskirtos Cotellic dozės vartojimą. Vemurafenibo dozė gali būti sumažinta, jeigu kliniškai reikalinga. Prašytume informacijos žiūrėti vemurafenibo PCS.

Pasireiškus 4-ojo laipsnio reiškiniams:

Gydymą Cotellic ir vemurafenibo deriniu reikia laikinai nutraukti. Jeigu laboratoriniai kepenų funkcijos rodmenys per 4 savaites pagerėja iki ≤ 1 -ojo laipsnio, Cotellic vartojimą reikia atnaujinti skiriant 20 mg mažesnę dozę, o gydymą vemurafenibu atnaujinkite skirdami kliniškai tinkamą dozę, kaip nurodyta pastarojo vaisto PCS.

Jeigu per 4 savaites laboratoriniai kepenų funkcijos rodmenys nepagerėja iki ≤ 1 -ojo laipsnio arba jeigu po pirminio pagerėjimo pakartotinai pasireiškia 4-ojo laipsnio laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų pokyčių, reikia visam laikui nutraukti gydymą Cotellic ir vemurafenibo deriniu.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Jeigu pasireiškia ≤ 2 -ojo laipsnio (toleruojamas) padidėjęs jautrumas šviesai, šiuos reiškinius reikia gydyti palaikomosiomis priemonėmis.

Jeigu pasireiškia 2-ojo laipsnio (netoleruojamas) arba ≥ 3 -iojo laipsnio padidėjęs jautrumas šviesai: laikinai nutraukite Cotellic ir vemurafenibo skyrimą, kol šie reiškiniai nepalengvės iki ≤ 1 -ojo laipsnio. Gydymą galima atnaujinti nekeičiant Cotellic dozės. Vemurafenibo dozę reikia sumažinti ir skirti kliniškai tinkamą dozę, o išsami informacija pateikiama pastarojo vaisto PCS.

Bėrimas

Gydymo metu pasireiškę bėrimai gali būti susiję ir su Cotellic, ir su vemurafenibo vartojimu. Cotellic ir (arba) vemurafenibo dozės galima sumažinti ir (arba) šių vaistų vartojimą laikinai nutraukti, jeigu kliniškai reikalinga. Papildomi patarimai nurodyti toliau.

Jeigu pasireiškia ≤ 2 -ojo laipsnio (toleruojamas) bėrimas, šiuos reiškinius reikia gydyti palaikomosiomis priemonėmis. Gydymą Cotellic galima tęsti nekeičiant dozės.

Jeigu pasireiškia 2-ojo laipsnio (netoleruojamas) arba ≥ 3 -iojo laipsnio akneforminis bėrimas: reikia laikytis bendrųjų Cotellic dozės keitimo rekomendacijų, nurodytų 1 lentelėje. Keičiant Cotellic dozavimą gydymą vemurafenibu galima tęsti (jeigu kliniškai reikalinga).

Jeigu pasireiškia 2-ojo laipsnio (netoleruojamas) arba ≥ 3 -iojo laipsnio ne akneforminis arba makulopapulinis bėrimas: Cotellic vartojimą galima tęsti nekeičiant jo dozės, jeigu kliniškai reikalinga. Vemurafenibo dozę galima sumažinti ir (arba) šio vaisto vartojimą laikinai nutraukti, o išsami informacija pateikiama pastarojo vaisto PCS.

QT intervalo pailgėjimas

Jeigu gydymo metu QTc intervalas viršija 500 ms, prašytume vadovautis vemurafenibo PCS (4.2 skyriuje) pateikiama informacija apie vemurafenibo dozės keitimą. Cotellic dozės koreguoti nereikia, kai šio vaisto vartojama kartu su vemurafenibu.

Tam tikrų grupių pacientai

Senyvi pacientai

≥65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie Cotellic vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra labai nedaug, todėl negalima atmesti įtakos vaisto poveikiui. Reikia laikytis atsargumo priemonių Cotellic skiriant pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gali padidėti nesujungto kobimetinibo koncentracija plazmoje, lyginant su tų pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, rodikliais (žr. 5.2 skyrių). Vartojant Cotellic gali pakisti laboratorinių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, todėl pacientams, kuriems yra bet kokio sunkumo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Ne baltaodžiai pacientai

Cotellic saugumas ir veiksmingumas kitokios rasės nei baltaodžiams pacientams neištirti.

Vaikų populiacija

Cotellic saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Cotellic skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti sveikas, užgeriant vandeniu. Jas galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdant skirti Cotellic ir vemurafenibo derinio, įteisintu tyrimo metodu turi būti patvirtinta, jog pacientui yra BRAF V600 mutacijai teigiamas navikas.

Cotellic vartojimas kartu su vemurafenibu pacientams, kuriems liga progresavo nepaisant gydymo BRAF inhibitoriumi

Duomenų apie Cotellic ir vemurafenibo derinio vartojimą pacientams, kuriems liga progresavo nepaisant ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, yra nedaug. Šie duomenys rodo, kad tokiems pacientams šio vaistų derinio veiksmingumas bus mažesnis (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas BRAF inhibitoriumi, prieš paskiriant vartoti šio vaistų derinio reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Gydymo eiliškumas po to, kai liga progresavo nepaisant gydymo BRAF inhibitoriumi, netirtas.

Cotellic vartojimas kartu su vemurafenibu pacientams, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse

Cotellic ir vemurafenibo derinio saugumas bei veiksmingumas pacientams, kuriems nustatyta BRAF V600 mutacijai teigiama melanoma ir metastazių galvos smegenyse, neištirti. Kobimetinibo veikimas kaukolės ertmėje iki šiol nežinomas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kraujavimas

Gali pasireikšti kraujavimo atvejų, įskaitant kliniškai reikšmingus kraujavimus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia laikytis atsargumo priemonių vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems yra papildomų kraujavimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, kai yra metastazių galvos smegenyse, ir (arba) pacientams, kurie kartu vartoja kitų kraujavimo riziką didinančių vaistinių preparatų (įskaitant trombocitų funkciją slopinančius preparatus arba antikoaguliantus). Nurodymai, kaip elgtis pasireiškus kraujavimui, pateikiami 4.2 skyriuje.

Sunki retinopatija

MEK-inhibitorių, įskaitant Cotellic, vartojusiems pacientams pastebėta sunkios retinopatijos (skysčių susikaupimo tarp tinklainės sluoksnių) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Daugelis šių atvejų buvo pranešti kaip chorioretinopatija arba tinklainės atsisluoksniavimas.

Laiko iki pradinių sunkios retinopatijos simptomų pasireiškimo mediana buvo 1 mėnuo (svyravo nuo 0 iki 9 mėnesių). Sumažinus vaisto dozę ar laikinai nutraukus jo vartojimą, daugelis klinikinių tyrimų metu pastebėtų reiškinį išnyko arba palengvėjo iki simptomų nesukeliančių 1-ojo laipsnio reiškinį.

Kiekvieno vizito metu reikia įvertinti pacientų būklę, ar jiems nepasireiškė naujų ar pablogėjusių regos sutrikimų. Jeigu nustatoma naujai atsiradusių ar pablogėjusių akių sutrikimų simptomų, pacientams rekomenduojama atlikti akių tyrimus. Nustačius sunkios retinopatijos diagnozę, Cotellic vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol regos sutrikimo simptomai nepalengvės iki ≤ 1 -ojo laipsnio. Pasireiškus sunkiai retinopatijai, galima mažinti vaisto dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti jo vartojimą (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija

Cotellic vartojusiems pacientams pastebėta nuo gydymo pradžios sumažėjusių KSIF reikšmių atvejų (žr. 4.8 skyrių). Laiko iki pradinių šių reiškinį simptomų pasireiškimo mediana buvo 4 mėnesiai (1-13 mėn.).

KSIF reikia išmatuoti prieš pradėdant gydymą, kad būtų nustatyta pradinė šio rodiklio reikšmė, po to reikia matuoti praėjus pirmajam gydymo mėnesiui ir vėliau bent kas 3 mėnesius arba kai kliniškai reikalinga iki gydymo nutraukimo. KSIF sumažėjus, lyginant su prieš pradėdant gydymą buvusiomis reikšmėmis, galima mažinti vaisto dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti jo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Visiems pacientams, kuriems gydymas Cotellic atnaujinamas sumažinus vaisto dozę, KSIF reikšmės reikia išmatuoti po maždaug 2 savaitių, 4 savaitių, 10 savaitių ir 16 savaitių, o vėliau tuomet, kai kliniškai reikalinga.

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems pradinės KSIF reikšmės buvo mažesnės už apatinę gydymo įstaigoje nustatytą normos ribą arba mažesnės kaip 50 %.

Pakitę laboratoriniai kepenų funkcijos rodmenys

Laboratoriniai kepenų funkcijos rodmenys gali pakisti tuomet, kai skiriama Cotellic derinio su vemurafenibu arba vien vemurafenibo (daugiau informacijos pateikiama pastarojo vaisto PCS).

Cotellic derinio su vemurafenibu vartojusiems pacientams pastebėta pakitusių laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų, o būtent padidėjusių alanino aminoransferazės (ALT), aspartato aminoransferazės (AST) ir šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumų, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos rodmenis reikia įvertinti atliekant laboratorinius tyrimus prieš pradėdant gydymą vaistų deriniu ir vėliau kas mėnesį gydymo metu arba dažniau, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).

Nustačius 3-iojo laipsnio laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų pokyčių, reikėtų mažinti vemurafenibo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą. Pasireiškus 4-ojo laipsnio laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų pokyčių, reikėtų laikinai nutraukti tiek Cotellic, tiek vemurafenibo vartojimą, mažinti jų dozes arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Rabdomiolizė ir padidėjęs CK aktyvumas

Gauta pranešimų apie Cotellic vartojusiems pacientams pasireiškusius rabdomiolizės atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu diagnozuojama rabdomiolizė, gydymą Cotellic reikia laikinai nutraukti ir CK aktyvumą bei kitus simptomus stebėti tol, kol šis reiškinys išnyks. Priklausomai nuo rabdomiolizės sunkumo, gali reikėti mažinti vaisto dozę ar gydymą nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu Cotellic ir vemurafenibo derinio vartojusiems pacientams taip pat pasireiškė 3-iojo ir 4-ojo laipsnių CK aktyvumo padidėjimo atvejų, įskaitant simptomų nesukėlusius virš pradinių reikšmių padidėjusio CK aktyvumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Laiko iki pirmojo 3-iojo ar 4-ojo laipsnio CK aktyvumo padidėjimo pasireiškimo mediana buvo 16 dienų (svyravo nuo 11 dienų iki 10 mėnesių); laiko iki visiško reiškinio išnykimo mediana buvo 16 dienų (svyravo nuo 2 dienų iki 15 mėnesių).

Prieš pradėdant gydymą reikia iširti CK aktyvumą ir kreatinino koncentraciją serume, kad būtų galima nustatyti pradines jų reikšmes; vėliau gydymo metu šiuos rodiklius reikia tirti kas mėnesį arba kai kliniškai reikalinga. Jeigu CK aktyvumas serume padidėja, reikia iširti dėl rabdomiolizės požymių ir simptomų pasireiškimo bei dėl kitų galimų šio reiškinio priežasčių. Priklausomai nuo simptomų sunkumo ar padidėjusio CK aktyvumo laipsnio, gali reikėti laikinai nutraukti vaisto vartojimą, sumažinti jo dozę arba gydymą nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Viduriavimas

Gauta pranešimų apie Cotellic vartojusiems pacientams pasireiškusius ≥ 3 -iojo laipsnio ir sunkaus viduriavimo atvejus. Pasireiškusį viduriavimą reikia gydyti preparatais nuo viduriavimo ir skirti palaikomąsias priemones. Jeigu nepaisant palaikomųjų priemonių pasireiškia ≥ 3 -iojo laipsnio viduriavimas, reikia laikinai nutraukti Cotellic ir vemurafenibo vartojimą, kol viduriavimas palengvės iki ≤ 1 -ojo laipsnio. Jeigu pakartotinai pasireiškia ≥ 3 -iojo laipsnio viduriavimas, reikia sumažinti Cotellic ir vemurafenibo dozes (žr. 4.2 skyrių).

Vaistų tarpusavio sąveika: CYP3A inhibitoriai

Gydymo Cotellic metu reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A inhibitorių. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai kartu su Cotellic skiriama vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių. Jeigu būtina kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių ir koreguoti vaisto dozę, kai kliniškai reikalinga (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

QT intervalo pailgėjimas

Jeigu gydymo metu QTc intervalas viršija 500 ms, prašytume vadovautis vemurafenibo PCS 4.2 ir 4.4 skyriuose pateikiama informacija.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šiame vaistiniame preparate yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis kobimetinibui

CYP3A inhibitoriai

Kobimetinibas metabolizuojamas CYP3A fermentų, o sveikiems savanoriams paskyrus stipraus CYP3A inhibitoriaus (itrakonazolo), kobimetinibo AUC rodiklis padidėjo maždaug 7 kartus. Vaistų sąveikos reikšmė pacientams galėtų būti mažesnė.

Stiprūs CYP3A inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių)

Gydymo kobimetinibu metu reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A inhibitorių. Stiprūs CYP3A inhibitoriai išvardyti toliau, tačiau neapsiribojant tik šiais: ritonaviras, kobicistatas, telapreviras, lopinaviras, itrakonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas, telitromicinas, pozakonazolas, nefazodonas ir greipfrutų sultys. Jeigu būtina kartu vartoti stiprių CYP3A inhibitorių, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių. Jeigu stiprių CYP3A inhibitorių reikia vartoti trumpą laiką (7 dienas ar trumpiau), reikėtų apsvarstyti laikino gydymo kobimetinibu nutraukimo galimybę šių inhibitorių vartojimo laikotarpiu.

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių)

Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai kartu su kobimetinibu skiriama vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių. Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai išvardyti toliau, tačiau neapsiribojant tik šiais: amjodaronas, eritromicinas, flukonazolas, mikonazolas, diltiazemas, verapamilis, delavirdinas, amprenaviras, fosamprenaviras, imatinibas. Kai kobimetinibo skiriama kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių.

Silpni CYP3A inhibitoriai

Kobimetinibo galima vartoti kartu su silpnais CYP3A inhibitoriais, nekoreguojant vaisto dozės.

CYP3A induktoriai

Klinikinių tyrimų metu nebuvo vertintas kobimetinibo vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais, tačiau tokiu atveju tikėtinas kobimetinibo ekspozicijos sumažėjimas. Todėl reikėtų vengti vaisto skirti kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, rifampicinu, fenitoinu ir jonažolės preparatais). Reikėtų apsvarstyti alternatyvių preparatų, kuriems nebūdingas CYP3A fermentų skatinimas arba šis skatinimas yra minimalus, vartojimo galimybę. Atsižvelgiant į tai, kad skiriant kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A induktoriais, yra tikėtina, jog kobimetinibo koncentracijos reikšmingai sumažės, vaisto veiksmingumas gali susilpnėti.

P-glikoproteino inhibitoriai

Kobimetinibas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas. Paskyrus kartu su P-gp inhibitoriais, tokiais kaip ciklosporinu ar verapamilium, gali padidėti kobimetinibo koncentracija plazmoje.

Kobimetinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A ir CYP2D6 substratai

Klinikinio vaistų sąveikos tyrimo su vėžiu sergančiais pacientais duomenys rodo, kad skiriant kartu su kobimetinibu midazolamo (jautraus CYP3A substrato) ir dekstrometorfano (jautraus CYP2D6 substrato) koncentracijos plazmoje nepakito.

CYP1A2 substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, kobimetinibas yra stiprus CYP1A2 induktorius, todėl gali sumažinti šio fermento substratų, pvz., teofilino, ekspoziciją. Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų, kurių metu būtų vertinama klinikinė šių duomenų reikšmė, neatlikta.

BCRP substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad kobimetinibas yra vidutinio stiprumo BCRP (krūties vėžio atsparumą lemiančio baltymo; angl. *Breast Cancer Resistance Protein*) inhibitorius. Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų, kurie įvertintų šiuos duomenis, neatlikta, todėl negalima atmesti kliniškai reikšmingo žarnyno BCRP slopinimo.

Kiti priešvėžiniai preparatai

Vemurafenibas

Nėra jokių kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos tarp kobimetinibo ir vemurafenibo duomenų nerezekuotina ar metastazavusia melanoma sergantiems pacientams, todėl šių vaistų dozių koreguoti nerekomenduojama.

Kobimetinibo poveikis vaistinių medžiagų pernašos sistemoms

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad kobimetinibas nėra kepenų pernašos baltymų OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 substratas, tačiau jis silpnai slopina šiuos baltymus. Klinikinė šių duomenų reikšmė neiširta.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/ Kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti dvi veiksmingas kontracepcijos priemones (pavyzdžiui, prezervatyvą ar kitą barjerinį metodą [jeigu įmanoma, su spermicidu]) gydymo Cotellic metu ir dar bent tris mėnesius po vaisto vartojimo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie Cotellic vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė embrionų žūtis ir vaisių didžiųjų kraujagyslių bei kaukolės apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Cotellic negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus bei atidžiai įvertinus naudą moteriai ir galimą žalą vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar kobimetinibo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar gydymą Cotellic.

Vaisingumas

Duomenų apie kobimetinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti preparato poveikį vaisingumui, neatlikta, tačiau buvo stebėtas nepageidaujamas poveikis reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cotellic gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Klinikinių tyrimų metu kai kuriems kobimetinibo vartojusiems pacientams pastebėta regos sutrikimų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientams reikėtų patarti, kad jie nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, jeigu jiems pasireiškia regos sutrikimų ar bet kokių kitų nepageidaujamų reiškinių, kurie galėtų trikdyti šį gebėjimą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Cotellic derinio su vemurafenibu saugumas buvo ištirtas GO28141 tyrimo metu 247 pacientams, kurie sirgo išplitusia BRAF V600 mutacijai teigiama melanoma. Laiko iki pirmojo ≥ 3 -iojo laipsnio nepageidaujamo reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 0,6 mėnesio Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje, palyginus su 0,8 mėnesio mediana vartojusiems placebo ir vemurafenibo.

Cotellic derinio su vemurafenibu saugumas taip pat buvo ištirtas NO25395 tyrimo metu 129 pacientams, kurie sirgo išplitusia BRAF V600 mutacijai teigiama melanoma. NO25395 tyrimo metu nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį GO28141 tyrimo metu.

GO28141 tyrimo duomenimis, dažniausios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios >20 % pacientų), kurių dažniau pastebėta Cotellic ir vemurafenibo derinio vartojusiųjų grupėje, buvo viduriavimas, bėrimas, pykinimas, karščiavimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje ir vėmimas. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios >20 % pacientų), kurių dažniau pastebėta placebo ir vemurafenibo vartojusiųjų grupėje, buvo artralgija, alopecija ir hiperkeratozė. Nuovargis pasireiškė panašiu dažniu abejose tiriamosiose grupėse.

Išsamus visų nepageidaujamų su vemurafenibo vartojimu susijusių reiškinų apibūdinimas pateikiamas vemurafenibo PCS.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV) pagrįsti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto, III fazės tyrimo (GO28141), kurio metu buvo vertinamas saugumas ir veiksmingumas skiriant Cotellic derinio su vemurafenibu ir lyginant su vien vemurafenibo poveikiu anksčiau negydytiems BRAF V600 mutacijai teigiama nerezekuotina ir vietiška išplitusia (IIIc stadijos) arba metastazavusia (IV stadijos) melanoma sergantiems pacientams, rezultatais.

NRV pasireiškimo dažnis pagrįstas saugumo duomenų analize pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas kobimetinibu ir vemurafenibu, o stebėjimo trukmės mediana buvo 11,2 mėnesio (duomenų analizės data 2014 m. rugsėjo 19 d.).

Melanoma sergantiems pacientams pasireiškusios NRV išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases, pasireiškimo dažnį ir sunkumo laipsnį. Pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus:

labai dažni ($\geq 1/10$);

dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$);

reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$);

labai reti ($< 1/10\ 000$).

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškimas laikytas susijusiu su Cotellic vartojimu. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka, o jų terminologija paremta NCI-CTCAE v 4.0 (bendrujų toksinio poveikio kriterijų) klasifikacija, vertinant pasireiškusį toksinį poveikį GO28141 tyrimo metu.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Cotellic ir vemurafenibo derinio vartojusiems pacientams GO28141[^] tyrimo metu

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Pamatinių ląstelių karcinoma, odos plokščialąstelinė karcinoma**, keratoakantoma**	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dehidracija, hipofosfatemija, hiponatremija, hiperglikemija	
Akių sutrikimai	Sunki retinopatija ^a , neryškus matymas	Regos sutrikimas	
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija, kraujavimas*		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Pneumonitas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Padidėjęs jautrumas šviesai ^b , bėrimas, makulopapulinis bėrimas, akneforminis dermatitas, hiperkeratozė**		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Rabdomiolizė***
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, šaltkrėtis		
Tyrimai	Padidėję CK aktyvumas, ALT aktyvumas, AST aktyvumas, gama-glutamiltansferazės (GGT) aktyvumas kraujyje, padidėjęs ŠF aktyvumas kraujyje	Sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	

[^] Duomenų analizės data 2014 m. rugsėjo 19 d.

* Prašytume žiūrėti informaciją, pateikiamą skyrelyje „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ pastraipoje „*Kraujavimas*“.

** Prašytume žiūrėti informaciją, pateikiamą skyrelyje „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ pastraipoje „*Odos plokščialąstelinė karcinoma, keratoakantoma ir hiperkeratozė*“.

*** Prašytume žiūrėti informaciją, pateikiamą skyrelyje „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ pastraipoje „*Rabdomiolizė*“.

^a Apima tiek chorioretinopatiją, tiek tinklainės atsisluoksniavimo atvejus, kurie rodo sunkią retinopatiją (žr. 4.4 skyrių).

^b Apibendrintas terminas, apimantis pranešimus apie padidėjusio jautrumo šviesai reakcijas, nudegimus saulėje, saulės sukeltą dermatitą, aktininę elastozę.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Kraujavimo atvejų dažniau pastebėta Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su vartojusiais placebo ir vemurafenibo (visų tipų ir sunkumo laipsnių reiškinį pasireiškė: 13 %, lyginant su 7 %). Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje laiko iki pirmojo kraujavimo reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 6,1 mėnesio.

Daugelis kraujavimo reiškinį buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių ir nesunkūs. Daugelis reiškinį išnyko nekeičiant Cotellic dozės. Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius kliniškai reikšmingus kraujavimo atvejus (įskaitant kraujavimą kaukolės ertmėje ir iš virškinimo trakto). Kraujavimo riziką gali didinti kartu vartojami trombocitų funkciją slopinantys preparatai arba antikoagulantai. Jeigu pasireiškia kraujavimas, pacientą reikia gydyti pagal kliniškes indikacijas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rabdomiolizė

Rabdomiolizės atvejų buvo nustatyta po vaisto patekimo į rinką. Pasireiškus rabdomiolizės požymių ir simptomų, pacientą būtina tinkamai kliniškai ištirti bei prireikus skirti gydymą, kartu keičiant Cotellic dozę arba nutraukiant vaisto vartojimą, atsižvelgiant į šios nepageidaujamos reakcijos sunkumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Padidėjęs jautrumas šviesai

Padidėjusio jautrumo šviesai atvejų dažniau pastebėta Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su vartojusiais placebo ir vemurafenibo (47 %, lyginant su 35 %). Daugelis šių reiškinį buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių, o ≥ 3 -iojo laipsnio reiškinį pasireiškė 4 % Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų, lyginant su 0 % placebo ir vemurafenibo vartojusiųjų grupėje.

Nenustatyta akivaizdžių tendencijų dėl laiko iki ≥ 3 -iojo laipsnio reiškinį pasireiškimo pradžios. Pasireiškus ≥ 3 -iojo laipsnio padidėjusio jautrumo šviesai reiškiniams Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje, pirmiausia buvo skiriamas gydymas vietinio poveikio vaistiniais preparatais, kartu laikinai nutraukiant tiek kobimetinibo, tiek vemurafenibo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Skiriant vien Cotellic, nebuvo nustatyta fototoksinio poveikio įrodymų.

Odos plokščialąstelinė karcinoma, keratoakantoma ir hiperkeratozė

Odos plokščialąstelinės karcinomos atvejų Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje nustatyta rečiau nei vartojusiesiems placebo ir vemurafenibo (visų sunkumo laipsnių reiškinį pasireiškė: 3 %, lyginant su 13 %). Keratoakantomos atvejų Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje nustatyta rečiau nei vartojusiesiems placebo ir vemurafenibo (visų sunkumo laipsnių reiškinį pasireiškė: 2 %, lyginant su 9 %). Hiperkeratozės atvejų Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje taip pat nustatyta rečiau nei vartojusiesiems placebo ir vemurafenibo (visų sunkumo laipsnių reiškinį pasireiškė: 11 %, lyginant su 30 %).

Sunki retinopatija

Cotellic vartojusiems pacientams nustatyta sunkios retinopatijos atvejų (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientui pasireiškia naujai atsiradusių ar pablogėjusių akių sutrikimų, jiems rekomenduojama atlikti akių tyrimus. Pasireiškus sunkiai retinopatijai, galima mažinti vaisto dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti jo vartojimą (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija

Cotellic vartojusiems pacientams nustatyta sumažėjusios KSIF atvejų, lyginant su prieš gydymą buvusiomis reikšmėmis (žr. 4.4 skyrių). KSIF reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą, kad būtų nustatyta pradinė šio rodiklio reikšmė, po to reikia matuoti praėjus pirmajam gydymo mėnesiui ir vėliau bent kas 3 mėnesius arba kai kliniškai reikalinga iki gydymo nutraukimo. KSIF sumažėjus, lyginant su prieš pradedant gydymą buvusiomis reikšmėmis, galima mažinti vaisto dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti jo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys

Pakitę laboratoriniai kepenų funkcijos rodmenys

Cotellic derinio su vemurafenibu vartojusiems pacientams pastebėta pakitusių laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų, o būtent padidėjusių ALT, AST ir ŠF aktyvumų, atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos laboratorinius rodmenis reikia įvertinti prieš pradedant gydymą vaistų deriniu ir vėliau kas mėnesį gydymo metu arba dažniau, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje

GO28141 tyrimo metu simptomų nesukėlusio padidėjusio CK aktyvumo kraujyje atvejų dažniau pastebėta Cotellic ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su vartojusiais placebo ir vemurafenibo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Šio tyrimo metu kiekvienoje iš tiriamųjų asmenų grupių kartu su padidėjusiu CK aktyvumu kraujyje nustatyta po vieną rbdomiolizės atvejį.

4 lentelėje pateikiami duomenys apie visų sunkumo laipsnių ir 3-4-ojo laipsnių nustatytų pakitusių laboratorinių kepenų funkcijos rodmenų ir padidėjusios kreatino fosfokinazės aktyvumo atvejų dažnius.

4 lentelė. Kepenų funkcijos ir kitų laboratorinių tyrimų rodmenys, nustatyti III fazės GO28141 tyrimo metu

Nustatyti laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai	Kobimetinibas ir vemurafenibas (n = 247) (%)		Placebas ir vemurafenibas (n = 246) (%)	
	Visi laipsniai	3-4-ojo laipsnio	Visi laipsniai	3-4-ojo laipsnio
Kepenų funkcijos tyrimų rodmenys				
Padidėjęs ŠF aktyvumas	69	7	55	3
Padidėjęs ALT aktyvumas	67	11	54	5
Padidėjęs AST aktyvumas	71	7	43	2
Padidėjęs GGT aktyvumas	62	20	59	17
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	33	2	43	1
Kiti laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai				
Padidėjęs CK aktyvumas kraujyje	70	12	14	<1

Tam tikrų grupių pacientai

Senyvi pacientai

Į III fazės tyrimą, kurio metu Cotellic ir vemurafenibo derinio buvo skiriama nerezekutuotina ar metastazavusia melanoma sergantiems pacientams (n = 247), buvo įtraukti 183 pacientai (74 %), jaunesni kaip 65 metų, 44 pacientai (18 %), kuriems buvo 65-74 metai, 16 pacientų (6 %), kuriems buvo 75-84 metų, ir 4 pacientai (2 %), kuriems buvo ≥85 metų. Pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamų reiškinių (NR), dalis buvo panaši jaunesnių kaip 65 metų pacientų ir tų, kuriems buvo ≥65 metų, tarpe. ≥65 metų pacientams buvo labiau linkę pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai arba tokie NR, dėl kurių reikėjo nutraukti kobimetinibo vartojimą, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais.

Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetikos tyrimų su asmenimis, kuriems buvo inkstų veiklos sutrikimas, neatlikta. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Cotellic vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra labai nedaug. Reikia laikytis atsargumo priemonių Cotellic skiriant pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu duomenų apie vaistinio preparato perdozavimą žmonėms negauta. Įtarus perdozavimą, kobimetinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti simptominių gydymą. Perdozavus kobimetinibo specifinio priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai preparatai, proteino kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EE02.

Veikimo mechanizmas

Kobimetinibas yra grįžtamojo poveikio, selektyvus, alosterinis, geriamasis inhibitorius, kuris jungiasi prie mitogeno aktyvintosios ekstraceliulinės signalų reguliuojamos kinazės (MEK) 1 ir MEK 2 ir tokiu būdu blokuoja mitogeno aktyvintosios baltymų kinazės (angl. *mitogen-activated protein kinases* – MAPK) signalų perdavimo mechanizmą bei slopina ekstraceliulinės signalų reguliuojamos kinazės (ERK) 1 ir ERK2 fosforilinimą. Tokiu būdu kobimetinibas slopina MEK1/2 signalų perdavimą ir blokuoja MAPK signalų perdavimo mechanizmo indukuotą ląstelių proliferaciją.

Ikiklinikinių tyrimų modelių metu nustatyta, kad skiriant kobimetinibo ir vemurafenibo derinį melanomos ląstelėse kartu veikiama mutavę BRAF V600 baltymai bei MEK baltymai, o dviejų

preparatų derinys per MEK1/2 slopina MAPK signalų perdavimo mechanizmo reaktyvumą ir lemia stipresnę intraceliulinių signalų bei naviko ląstelių proliferacijos slopinimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Neturima duomenų apie Cotellic ir vemurafenibo derinio saugumą bei veiksmingumą pacientams, kuriems nustatyta metastazių centrinėje nervų sistemoje, ar pacientams, kuriems nustatyta ne odos srities piktybinė melanoma.

GO28141 (coBRIM) tyrimas

GO28141 yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, III fazės tyrimas, kuris buvo skirtas įvertinti Cotellic ir vemurafenibo derinio saugumą bei veiksmingumą, lyginant su vemurafenibo ir placebo poveikiu anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatyta BRAF V600 mutacijai teigiama nerezekuotina vietiškai išplitusi (IIIc stadijos) arba metastazavusi melanoma (IV stadijos).

Į GO28141 tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kurių būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 2 ar daugiau balų.

Naudojant cobas[®] 4800 BRAF V600 mutacijos testą patvirtinus BRAF V600 mutacijos buvimą, 495 anksčiau negydyti pacientai, kuriems nustatyta nerezekuotina vietiškai išplitusi arba metastazavusi melanoma, buvo įtraukti į tyrimą ir jiems atsitiktine tvarka buvo paskirta:

- placebo kartą per parą 1-21-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu ir po 960 mg vemurafenibo du kartus per parą 1-28-ąją dienomis, arba
- Cotellic 60 mg kartą per parą 1-21-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu ir po 960 mg vemurafenibo du kartus per parą 1-28-ąją dienomis.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas iki ligos progresavimo (angl. *progression-free survival – PFS*). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertinti bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival – OS*), objektyvaus atsako dažnis, atsako trukmė ir nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertintas PFS rodiklis.

Svarbiausios tyrimo pradžioje nustatytos pacientų ypatybės buvo tokios: 58 % pacientų buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 55 metai (svyravo nuo 23 iki 88 metų), 60 % pacientų nustatyta metastazavusi M1c stadijos melanoma, o pacientų, kuriems nustatytas padidėjęs LDH aktyvumas, dalis buvo 46,3 % kobimetinibo ir vemurafenibo vartojusiųjų grupėje ir 43,0 % placebo ir vemurafenibo grupėje.

Į GO28141 tyrimą buvo įtraukti 89 pacientai (18,1 %), kuriems buvo 65-74 metai, 38 pacientai (7,7 %), kuriems buvo 75-84 metai, ir 5 pacientai (1,0 %), kuriems buvo 85 metai ar daugiau.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. GO28141 (coBRIM) tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Cotellic + vemurafenibas N = 247	Placebas + vemurafenibas N = 248
Pagrindinė vertinamoji baigtis^{a, f}		
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (PFS)		
Mediana (mėnesiai) (95 % PI)	12,3 (9,5, 13,4)	7,2 (5,6, 7,5)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys^{a, f}		
Bendrasis išgyvenamumas (OS)^g		
Mediana (mėnesiai) (95 % PI)	22,3 (20,3, NĮ)	17,4 (15,0, 19,8)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,70 (95 % PI: 0,55, 0,90) (p reikšmė = 0,0050 ^c)	
Objektyvaus atsako dažnis (OAD)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
OAD (95 % PI) reikšmės ^c	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
OAD skirtumas, % (95 % PI) ^d	19,6 (11,0, 28,3)	
Geriausias bendrasis atsakas		
Visiškas atsakas	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Dalinis atsakas	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabili ligos eiga	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Atsako trukmė		
Mediana (mėnesiai) Medianos (95 % PI)	13 (11,1, 16,6)	9,2 (7,5, 12,8)

NĮ – neįvertinamas.

^a Tyrėjo įvertinta ir patvirtinta pagal RECIST v1.1 kriterijus.

^b Stratifikuota analizė pagal geografinį regioną ir metastazių klasifikaciją (ligos stadiją).

^c Naudojant *Clopper-Pearson* metodą.

^d Naudojant *Hauck-Anderson* metodą.

^e OS rodiklio p reikšmė (0,0050) viršijo iš anksto nustatytą ribą (p reikšmė <0,0499).

^f Šios atnaujintos PFS analizės ir antrinių vertinamųjų baigčių OAD, geriausiojo bendrojo atsako bei atsako trukmės duomenų analizės data yra 2015 m. sausio 16 d. Stebėjimo trukmės mediana buvo 14,2 mėnesio.

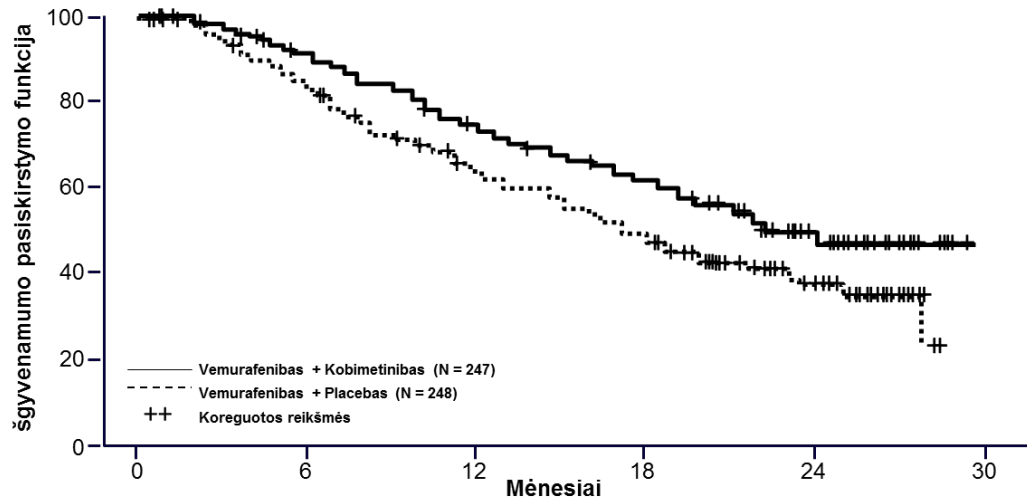
^g Galutinės OS rodiklio duomenų analizės data yra 2015 m. rugpjūčio 28 d, o stebėjimo trukmės mediana buvo 18,5 mėnesio.

Pirminė GO28141 tyrimo duomenų analizė atlikta su iki 2014 m. gegužės 9 d. surinktais duomenimis. Nustatyta reikšmingai geresnė pagrindinė vertinamoji baigtis, tyrėjo įvertintas PFS rodiklis, tiems pacientams, kurie buvo priskirti Cotellic ir vemurafenibo vartojusiųjų grupei, lyginant su vartojusiais placebo ir vemurafenibo (RS 0,51 (0,39; 0,68); p reikšmė < 0,0001). Tyrėjo įvertinto PFS rodiklio mediana buvo 9,9 mėnesio Cotellic ir vemurafenibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 6,2 mėnesio vartojusiesiems placebo ir vemurafenibo. Nepriklausomo peržiūros komiteto įvertinto PFS rodiklio mediana buvo 11,3 mėnesio Cotellic ir vemurafenibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 6,0 mėnesio vartojusiesiems placebo ir vemurafenibo (RS 0,60 (0,45; 0,79); p reikšmė lygi 0,0003). Objektyvaus atsako dažnis (OAD) Cotellic ir vemurafenibo vartojusiųjų grupėje buvo 67,6 %, lyginant su 44,8 % rodikliu vartojusiesiems placebo ir vemurafenibo. OAD skirtumas buvo 22,9 % (p reikšmė < 0,0001).

GO28141 tyrimo metu galutinė OS rodiklio duomenų analizė buvo atlikta su duomenimis, surinktais iki 2015 m. rugpjūčio 28 d. Reikšmingai geresnis OS rodiklis stebėtas pacientams, kuriems buvo skiriama Cotellic kartu su vemurafenibu, lyginant su placebo ir vemurafenibo vartojusiųjų grupe (1 pav.). Apskaičiuotieji 1 metų trukmės (75 %) ir 2 metų trukmės (48 %) OS rodikliai vartojusiesiems Cotellic kartu su vemurafenibu buvo didesni nei atitinkami rodikliai placebo ir vemurafenibo vartojusių pacientų grupėje (atitinkamai, 64 % ir 38 %).

1 pav. Galutinės bendrojo išgyvenamumo analizės reikšmių *Kaplan-Meier* kreivės – atrinktų gydyti pacientų (ITT) populiacija (duomenų analizės data 2015 m. rugpjūčio 28 d.)

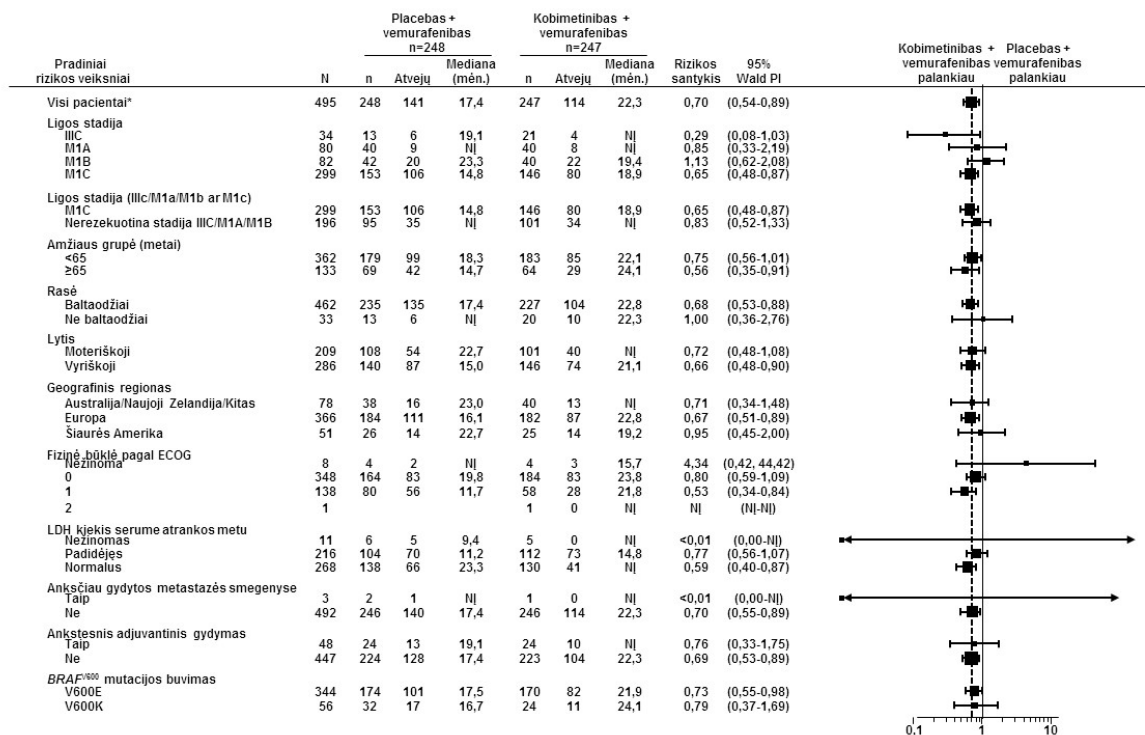
coBRIM: Addition of Cobimetinib to Vemurafenib Resulted in Significant and Meaningful OS Benefit



Pacientų skaičius, kuriems yra rizika

		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vemurafenibas+ Kobimetinibas	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14		
Vemurafenibas + Placebas	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11		

2 pav. Galutinės bendrojo išgyvenamumo pogrupių Rizikos santykių analizės *Forest Plot* diagrama – atrinktų gydyti pacientų (ITT) populiacija (duomenų analizės data 2015 m. rugpjūčio 28 d.)



Bendroji sveikatos būklė ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta naudojant pačių pacientų pildomą EORTC Gyvenimo kokybės klausimyną – Core 30 (QLQ-C30). Visų funkcinės būklės sričių ir daugelio simptomų (apetito praradimo, vidurių užkietėjimo, pykinimo ir vėmimo, dusulio, skausmo, nuovargio) įvertinimų balai parodė, kad vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių

buvo panašus abejose tiriamosiose grupėse ir nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų pokyčių (visi įvertinimo balai rodė ≤ 10 taškų pokytį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis).

NO25395 (BRIM7) tyrimas

Cotellic veiksmingumas buvo ištirtas atlikus Ib fazės NO25395 tyrimą, kuris buvo skirtas įvertinti Cotellic saugumą, toleravimą, farmakokinetiką ir veiksmingumą, vaistinio preparato paskyrus kartu su vartojamu vemurafenibu pacientams, kuriems nustatyta BRAFV600 mutacijai teigiama (patvirtinus naudojant cobas[®] 4800 BRAF V600 mutacijos testą), nerezekuotina ar metastazavusi melanoma.

Tyrimo metu 129 pacientams buvo skirtas Cotellic ir vemurafenibo derinys: 63 pacientams anksčiau nebuvo skirtas gydymas BRAF inhibitoriumi (BRAFi), 66 pacientams nustatytas ligos progresavimas nepaisant ankstesnio gydymo vemurafenibu. Tarp 63 pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas BRAFi, 20 pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas sisteminio poveikio preparatais nuo išplitusios melanomos, o daugeliui iš pastarųjų pacientų (80 %) buvo skirta imunoterapija.

NO25395 tyrimo metu gauti vaistinio preparato poveikio rezultatai pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas BRAFi, populiacijoje iš esmės buvo panašūs į GO28141 tyrimo metu gautus rezultatus. Pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas BRAFi, populiacijoje (n = 63) pasiektas 87 % objektyvaus atsako dažnis, įskaitant nustatytą visišką atsaką 16 % pacientų. Atsako trukmės mediana buvo 14,3 mėnesio. Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas BRAFi, nustatyta PFS rodiklio mediana buvo 13,8 mėnesio, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 20,6 mėnesio.

Tiems pacientams, kuriems nustatytas ligos progresavimas nepaisant ankstesnio gydymo vemurafenibu (n = 66), objektyvaus atsako dažnis buvo 15 %. Atsako trukmės mediana buvo 6,8 mėnesio. Pacientams, kuriems nustatytas ligos progresavimas nepaisant ankstesnio gydymo vemurafenibu, PFS rodiklio mediana buvo 2,8 mėnesio, o stebėjimo trukmės mediana buvo 8,1 mėnesio.

Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas BRAF inhibitoriumi, bendrojo išgyvenimo trukmės mediana buvo 28,5 mėnesio (95 % PI: 23,3-34,6). Pacientams, kuriems nustatytas ligos progresavimas nepaisant ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, bendrojo išgyvenimo trukmės mediana buvo 8,4 mėnesio (95 % PI: 6,7-11,1).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Cotellic tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis sergantiesiems piktybiniais solidiniais augliais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Kobimetinibo paskyrus per burną po 60 mg dozę vėžiu sergantiems pacientams, nustatytas vidutinis absorbcijos greitis, o T_{max} rodiklio mediana buvo 2,4 valandos. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutiniai C_{max} ir AUC_{0-24} rodikliai buvo, atitinkamai, 273 ng/ml ir 4 340 ng.h/ml. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinis akumuliacijos santykis buvo maždaug 2,4 karto. Kobimetinibui būdinga tiesinio pobūdžio farmakokinetika, kai skiriamos maždaug nuo 3,5 mg iki 100 mg dozės.

Absolūtus kobimetinibo biologinis prieinamumas sveikiems savanoriams asmenims buvo 45,9 % (90 % PI: 39,7 %, 53,1 %). Su sveikais savanoriais asmenimis atliktas žmogaus masės balanso tyrimas, kurio duomenimis nustatyta, jog kobimetinibas ekstensyviai metabolizuojamas ir šalinamas su išmatomis. Absorbuotoji frakcija buvo maždaug 88 %, o tai rodo didelį absorbcijos laipsnį ir intensyvų pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metabolizmą.

Kobimetinibo farmakokinetikos rodikliai sveikiems asmenims nepakito, kai vaistinio preparato buvo skirta valgio metu (po daug riebalų turinčio maisto), lyginant su šiais rodikliais vaistinio preparato pavartojus nevalgius. Kadangi maistas neįtakoja kobimetinibo farmakokinetikos, vaistinio preparato galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Pasiskirstymas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, 94,8 % kobimetinibo susijungia su žmogaus plazmos baltymais. Nepastebėta pirmenybinio prisijungimo prie žmogaus raudonųjų kraujo ląstelių požymių (kiekio kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,93).

Sveikiems savanoriams asmenims paskyrus 2 mg vaistinio preparato dozę į veną, pasiskirstymo tūris buvo 1 050 litrų. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, menamas pasiskirstymo tūris vėžiu sergantiems pacientams buvo 806 litrai.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, kobimetinibas yra P-gp substratas. Pernešimas per hematoencefalinį barjerą nežinomas.

Biotransformacija

Nustatyta, kad pagrindiniai kobimetinibo metabolizmo būdai yra oksidacija dalyvaujant CYP3A fermentams ir gliukuronidacija dalyvaujant UGT2B7 fermentams. Kobimetinibas yra pagrindinė plazmoje nustatoma vaistinio preparato frakcija. Plazmoje nebuvo nustatyta dėl oksidacijos susidariusių metabolitų, kurių kiekis būtų didesnis kaip 10 % bendrojo cirkuliuojančio radioaktyviaisiais izotopais žymėto vaistinio preparato kiekio, ar kitų žmonėms specifinių metabolitų. Nepakitęs vaistinio preparato kiekis išmatose ir šlapime sudarė, atitinkamai, 6,6 % ir 1,6 % suvartotos dozės, o tai rodo, kad didžioji kobimetinibo dalis yra metabolizuojama ir tik nedidelis jo kiekis išsiskiria pro inkstus. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad kobimetinibas nėra OAT1, OAT3 ar OCT2 inhibitorius.

Eliminacija

Kobimetinibo ir jo metabolitų kiekiai buvo nustatyti atlikus masės balanso tyrimą su sveikais savanoriais asmenimis. Vidutiniškai 94 % suvartotos dozės išsiskyrė per 17 dienų. Kobimetinibas buvo ekstensyviai metabolizuojamas ir šalinamas su išmatomis.

Į veną suleidus 2 mg kobimetinibo dozę, vidutinis plazmos klirensas (CL) buvo 10,7 l/val. Vėžiu sergantiems pacientams per burną paskyrus 60 mg vaistinio preparato dozę, vidutinis tariamas CL buvo 13,8 l/val.

Kobimetinibo pavartojus per burną, vidutinis pusinės eliminacijos laikotarpis buvo 43,6 val. (svyravo nuo 23,1 val. iki 69,6 val.). Taigi, nutraukus vaistinio preparato vartojimą gali prirasti iki 2 savaičių, kol kobimetinibas bus visiškai pašalintas iš sisteminės kraujotakos.

Tam tikrų grupių pacientai

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize nustatyta, kad lytis, rasė, etninė grupė, pradinis būklės įvertinimas pagal ECOG skalę, nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas neįtakoja kobimetinibo farmakokinetikos. Nustatyta, kad pradinis pacientų amžius ir pradinis kūno svoris yra statistiškai reikšmingos kovariantinės reikšmės, atitinkamai, kobimetinibo klirensui ir pasiskirstymo tūriui. Tačiau jautrumo analizė rodo, kad nė viena iš šių kovariantinių reikšmių neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos vaistinio preparato ekspozicijai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai.

Lytis

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize (įvertinus 210 moterų ir 277 vyrų duomenis) nustatyta, kad lytis neįtakoja kobimetinibo ekspozicijos.

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize (įskaitant 133 pacientų, kuriems buvo ≥ 65 metų, duomenis) nustatyta, kad amžius neįtakoja kobimetinibo ekspozicijos.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis ikiklinikinių tyrimų ir žmogaus masės balanso tyrimo duomenimis nustatyta, kad didžioji kobimetinibo dalis yra metabolizuojama ir tik nedidelis jo kiekis išsiskiria pro inkstus. Specifinių farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kuriems sutrikusi inkstų veikla, neatlikta.

Populiacijos farmakokinetikos analizė apėmė 151 pacientą, kuriam buvo nesunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas [KRKL] buvo nuo 60 iki mažiau kaip 90 ml/min.), 48 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KRKL buvo nuo 30 iki mažiau kaip 60 ml/min.), ir 286 pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali (KRKL buvo lygus 90 ml/min. ar didesnis), duomenis; buvo nustatyta, kad KRKL neturėjo reikšmingos įtakos kobimetinibo ekspozicijai.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas neįtakoja kobimetinibo ekspozicijos. Duomenų apie Cotellic vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra labai nedaug.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kobimetinibo farmakokinetinės savybės buvo įvertintos 6 asmenims, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child Pugh*), 6 asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child Pugh*), 6 asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh*), ir 10 sveikų tiriamųjų asmenų. Pavartojus vienkartinę dozę, susidariusios sisteminės bendrojo kobimetinibo ekspozicijos asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo panašios kaip ir sveikiems asmenims, tuo tarpu asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytos mažesnės bendrojo kobimetinibo ekspozicijos ($AUC_{0-\infty}$ geometrinių vidurkių santykis 0,69, lyginant su sveikų asmenų rodikliu), tačiau tai nėra laikoma kliniškai reikšmingu pokyčiu. Nesujungto kobimetinibo ekspozicijos asmenims, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo panašios kaip ir asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali, tuo tarpu asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytos maždaug 2 kartus didesnės ekspozicijos reikšmės (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Neatlikta tyrimų, kurių metu būtų tirta kobimetinibo farmakokinetika vaikams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninio kobimetinibo poveikio tyrimų neatlikta. Įprastiniai kobimetinibo genotoksiškumo tyrimai neigiamo poveikio neparodė.

Specifinių kobimetinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Toksiškumo tyrimų metu stebėti degeneraciniai reprodukcinės sistemos audinių pokyčiai, įskaitant padidėjusią apoptozę ar nekrozę geltonkūnyje ir sėklidės prielipo bei makšties epitelio ląstelėse žiurkėms bei sėklidės prielipo epitelio ląstelėse šunims. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Vaistinio preparato paskyrus vaikingoms žiurkėms, kobimetinibas sukėlė embrionų žūtis ir vaisių didžiųjų kraujagyslių bei kaukolės apsigimimus, kai sisteminės preparato ekspozicijos buvo panašios į susidarantią ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamą vaisto dozę.

Kobimetinibo ir vemurafenibo derinio saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai nebuvo tirtas *in vivo*. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad kobimetinibas vidutiniškai slopino hERG jonų kanalus ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), o tokia koncentracija yra maždaug 18 kartų didesnė nei susidaranti didžiausioji koncentracija plazmoje (C_{max}) žmogui vartojant patvirtintą 60 mg dozę (nesusijungusio preparato $C_{max} = 14$ ng/ml [0,03 μM]).

Su žiurkėmis ir šunimis atliktų toksinio poveikio tyrimų duomenys parodė paprastai grįžtamus degeneracinius kaulų čiulpų, virškinimo trakto, odos, užkrūčio liaukos, antinksčių, kepenų, blužnies, limfmazgių, inkstų, širdies, kiaušidžių ir makšties pokyčius, kai susidariusi ekspozicija plazmoje buvo mažesnė už kliniškai veiksmingas koncentracijų reikšmes. Toksinis poveikis, kuris apribojo vaistinio preparato vartojimą, buvo odos išopėjimas, paviršiniai eksudatai ir akantozė žiurkėms bei lėtinis aktyvus stemplės uždegimas ir degeneracija, kurie buvo susiję su pasireiškusia įvairaus laipsnio gastroenteropatija, šunims.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimo su žiurkių jaunikliais duomenimis nustatyta, kad sisteminė kobimetinibo ekspozicija 10-ąją dieną po atsivedimo buvo 2-11 kartų didesnė nei ekspozicija nustatyta 38-ąją dieną po atsivedimo (pastarosios ekspozicijos reikšmės buvo panašios į nustatytąsias suaugusioms žiurkėms). Su žiurkių jaunikliais atlikto tyrimo metu skiriant kobimetinibo, nustatyta panašių pokyčių kaip ir atlikus pagrindinius toksinio poveikio tyrimus su suaugusiais gyvūnais, įskaitant grįžtamus degeneracinius užkrūčio liaukos ir kepenų pokyčius, sumažėjusius blužnies ir skydliaukės bei prieskydinių liaukų svorius, padidėjusius fosforo kiekį, bilirubino kiekį ir raudonųjų kraujo ląstelių masę bei sumažėjusį trigliceridų kiekį. Gyvūnų jaunikliams žūčių nustatyta skiriant tokią dozę (3 mg/kg kūno svorio), kuri nesukėlė kritimų suaugusiems gyvūnams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 3350

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidri PVC/PVDC lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė. Kiekvienoje pakuotėje yra 63 plėvele dengtos tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1048/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. birželio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. vasario 11 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cotellic 20 mg plėvele dengtos tabletės
kobimetinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kobimetinibo hemifumarato, atitinkančio 20 mg kobimetinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tablečių sudėtyje taip pat yra laktozės. Išsami informacija nurodyta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

63 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1048/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

cotellic

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cotellic 20 mg plėvele dengtos tabletės
kobimetinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cotellic 20 mg plėvele dengtos tabletės kobimetinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cotellic ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cotellic
3. Kaip vartoti Cotellic
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cotellic
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cotellic ir kam jis vartojamas

Kas yra Cotellic

Cotellic yra priešvėžinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos kobimetinibo.

Kam Cotellic vartojamas

Cotellic vartojamas suaugusiems pacientams gydyti, kai jiems yra nustatytas tam tikro tipo melanoma vadinamas odos vėžys, kuris yra išplitęs į kitas organizmo sritis arba jo negalima pašalinti chirurginės operacijos metu.

- Šio vaisto skiriama kartu su kitu vaistu nuo vėžio, vadinamu vemurafenibu.
- Vaisto galima vartoti tik pacientams, kurių vėžio ląstelių vadinamajame „BRF“ baltyme nustatomas pokytis (mutacija). Prieš paskirdamas gydymą gydytojas atliks tyrimą šiai mutacijai nustatyti. Šis pokytis galėjo lemti melanomos vystymąsi.

Kaip Cotellic veikia

Cotellic veikia vadinamąjį „MEK“ baltymą, kuris svarbus kontroliuojant vėžio ląstelių augimą. Kai Cotellic skiriama derinyje su vemurafenibu (kuris veikia pakitusį „BRF“ baltymą), jis stipriau slopina ar sustabdo vėžio augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cotellic

Cotellic vartoti negalima:

- jeigu yra alergija kobimetinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu dėl to abejojate, prieš pradėdami vartoti Cotellic pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Cotellic, jeigu Jums yra:

- **Kraujavimas**

Vartojant Cotellic gali pasireikšti stiprus kraujavimas, ypač galvos smegenis arba iš skrandžio (*taip pat žr. skyrelį „Stiprus kraujavimas“ 4 skyriuje*). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bet koks neįprastas kraujavimas arba bet kuris iš šių simptomų: galvos skausmas, galvos svaigimas, silpnumo pojūtis, kraujas išmatose ar juodos spalvos išmatos ir vėmimas krauju.

- **Akių sutrikimai**

Vartojant Cotellic gali pasireikšti akių sutrikimų (*taip pat žr. skyrelį „Akių (regėjimo) sutrikimai“ 4 skyriuje*). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų toliau išvardytų simptomų: neryškus matymas, iškreiptas vaizdas, iš dalies pranykęs regėjimo laukas arba bet kokių kitų regėjimo pokyčių gydymo metu. Gydytojas turėtų ištirti Jūsų akis, jeigu Cotellic vartojimo metu Jums pasireikštų bet kokių naujų regėjimo sutrikimų arba pablogėtų buvusieji.

- **Širdies sutrikimai**

Vartojant Cotellic gali sumažėti Jūsų širdies išstumiamo kraujo kiekis (*taip pat žr. skyrelį „Širdies sutrikimai“ 4 skyriuje*). Prieš paskirdamas gydymą Cotellic ir gydymo metu gydytojas turėtų atlikti tyrimus ir patikrinti Jūsų širdies gebėjimą išstumti kraują. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jaučiate, kad Jūsų širdis neįprastai tvinksi arba plaka per greitai ar neritmiškai, arba jeigu Jums pasireiškia galvos svaigimas, svaigulys, dusulys, nuovargis arba kojų patinimas.

- **Kepenų sutrikimai**

Vartojant Cotellic gali padidėti kai kurių kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų šio aktyvumo rodmenis ir stebėtų Jūsų kepenų veiklą.

- **Raumenų sutrikimai**

Vartojant Cotellic gali būti nustatomas padidėjęs kreatino fosfokinazės (daugiausia raumenyse, širdyje ir galvos smegenyse aptinkamo fermento) aktyvumas kraujyje. Tai gali būti raumenų pažaidos (rbdomiolizės) požymis (*taip pat žr. skyrelį „Raumenų sutrikimai“ 4 skyriuje*). Norėdamas stebėti šiuos pakitimus gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių simptomų: raumenų skausmas, raumenų spazmas, silpnumas arba tamsios ar raudonos spalvos šlapimas.

- **Viduriavimas**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų viduriavimas. Dėl sunkaus viduriavimo galima netekti organizmo skysčių (gali pasireikšti dehidracija). Laikykitės gydytojo nurodymų, kaip apsaugoti nuo viduriavimo arba kaip jį gydyti.

Vaikams ir paaugliams

Cotellic nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Cotellic poveikis jaunesniems kaip 18 metų asmenims nežinomas.

Kiti vaistai ir Cotellic

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikalinga dėl to, kad Cotellic gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Taip pat ir kai kurie kiti vaistai gali įtakoti Cotellic poveikį.

Prieš pradėdami vartoti Cotellic pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūs jau vartojate toliau išvardytą vaistą.

Vaistas	Vaisto vartojimo tikslas
itrakonazolas, klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas, vorikonazolas, rifampicinas, pozakonazolas, flukonazolas, mikonazolas	kai kurioms grybelių ir bakterijų sukeliams infekcijoms gydyti
ritonaviras, kobicistatas, lopinaviras, delavirdinas, amprenaviras, fosamprenaviras	ŽIV infekcijai gydyti
telapreviras	hepatitui C gydyti
nefazodonas	depresijai gydyti
amjodaronas	sutrikusiam širdies ritmui gydyti
diltiazemas, verapamilis	padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti
imatinibas	vėžiui gydyti
karbamazepinas, fenitoinas	priepuoliams (traukuliams) gydyti
jonažolės preparatai	augalinis preparatas, vartojamas depresijai gydyti. Parduodamas be recepto.

Cotellic vartojimas su maistu ir gėrimais

Cotellic reikia vengti vartoti kartu su greipfrutų sultimis. Taip rekomenduojama todėl, kad šios sultys gali didinti Cotellic kiekį Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Cotellic nerekomenduojama vartoti nėštumo metu – nors Cotellic poveikis nėščioms moterims neištirtas, vaistas gali sukelti negrįžtamą žalingą poveikį ar apsigimimus negimusiam kūdikiui.
- Jeigu pastotumėte Cotellic vartojimo metu arba per 3 mėnesius nuo paskutiniosios vaisto dozės vartojimo, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui.
- Nėra žinoma, ar Cotellic patenka į motinos pieną. Gydytojas aptars su Jumis Cotellic vartojimo žindymo metu naudą ir riziką.

Kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymosi šiuo vaistu metu ir dar bent 3 mėnesius po vaisto vartojimo pabaigos turi naudoti du veiksmingus kontracepcijos metodus, pavyzdžiui, prezervatyvus ar kitą barjerinį metodą (jeigu įmanoma, su spermicidu). Klauskite gydytojo apie geriausią Jums tinkantį kontracepcijos metodą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cotellic gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Venkite vairavimo ar mechanizmų valdymo, jeigu Jums pasireiškia regėjimo sutrikimų arba kitokių sutrikimų, kurie gali įtakoti Jūsų gebėjimus, pavyzdžiui, jeigu jaučiate galvos svaigimą ar nuovargį. Jeigu dėl to abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Cotellic sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šių tablečių sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cotellic

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek tablečių reikėtų vartoti

Rekomenduojama vaisto dozė yra 3 tabletės (iš viso 60 mg) kartą per parą.

- Vartokite tabletes kasdien 21 dieną paeiliui (tai vadinama „gydymo laikotarpiu“).
- Po 21 dienos Cotellic tablečių nevartokite 7 dienas. Per šią 7 dienų trukmės gydymo Cotellic pertrauką Jūs turėtumėte toliau vartoti vemurafenibo, kaip buvo paskirta gydytojo.
- Pradėkite naują 21 dienos trukmės Cotellic gydymo laikotarpį po 7 dienų trukmės pertraukos.
- Jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vartojamo vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą. Visada vartokite Cotellic tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas.

Vaisto vartojimas

- Tabletes nurykite sveikas užgerdami vandeniu.
- Cotellic galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Ką daryti pasireiškus vėmimui?

Jeigu pavartojus Cotellic pasireiškia vėmimas, tą dieną nevartokite papildomos Cotellic dozės. Vaisto vartokite toliau kitą dieną, kaip įprasta.

Ką daryti pavartojus per didelę Cotellic dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Cotellic dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę arba šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Cotellic

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau kaip 12 valandų, išgerkite pamirštą vaisto dozę kaip galima greičiau prisiminus.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, pamirštosios dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Cotellic

Svarbu tęsti Cotellic vartojimą tiek laiko, kiek Jums nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vartojamo vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Prašytume taip pat perskaityti vemurafenibo, kuris vartojamas kartu su Cotellic, Pakuotės lapelį.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte bet kurį toliau nurodytą šalutinį reiškinį arba jeigu toks reiškinys pablogėtų gydymo metu.

Stiprus kraujavimas (dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Vartojant Cotellic gali pasireikšti stiprus kraujavimas, ypačingai į galvos smegenis arba iš skrandžio. Priklausomai nuo kraujavimo srities, jo sukeliama simptomai gali būti tokie:

- galvos skausmas, galvos svaigimas ar silpnumo pojūtis;
- vėmimas krauju;
- pilvo skausmas;
- raudonos ar juodos spalvos išmatos.

Akių (regėjimo) sutrikimai (labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
Vartojant Cotellic gali pasireikšti akių sutrikimų. Kai kurie iš šių akių sutrikimų gali būti nulemti vadinamosios „sunkios retinopatijos“ (skysčio susikaupimo po akies tinklainė). Sunkios retinopatijos simptomai gali būti tokie:

- neryškus matymas;
- iškreiptas vaizdas;
- iš dalies pranykęs regėjimo laukas;
- bet kokie kiti regėjimo pokyčiai.

Širdies sutrikimai (dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
Vartojant Cotellic gali sumažėti Jūsų širdies išstumiamo kraujo kiekis. Šio sutrikimo simptomai gali būti tokie:

- galvos svaigimas;
- svaigulio pojūtis;
- dusulio pojūtis;
- nuovargio jausmas;
- neįprastas širdies tvinkselėjimas arba plakimas per greitai ar neritmiškai;
- kojų patinimas.

Raumenų sutrikimai (nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)
Cotellic gali pažeisti raumenis (sukelti rbdmiolizę). Šio pažeidimo simptomai gali būti tokie:

- raumenų skausmas;
- raumenų spazmas ir silpnumas;
- tamsios arba raudonos spalvos šlapimas.

Viduriavimas (labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų viduriavimas, ir laikykitės gydytojo nurodymų, kaip apsisaugoti nuo viduriavimo arba kaip jį gydyti.

Kiti šalutiniai poveikiai

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų šalutinių reiškinių, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai;
- odos bėrimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (nustatomas atlikus kraujo tyrimus);
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai, kurie rodo sutrikusį kreatino fosfokinazės, daugiausia širdyje, galvos smegenyse ir skeleto raumenyse randamo fermento, aktyvumą;
- vėmimas;
- odos bėrimas su lygiomis pakitusios odos spalvos dėmėmis arba patinimu, pavyzdžiui, spuogai;
- padidėjęs kraujospūdis;
- mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius);
- kraujavimas;
- nenormalus odos sustorėjimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- tam tikro tipo odos vėžys, pavyzdžiui, vadinamas pamatinių ląstelių karcinoma, odos plokščialąsteline karcinoma ir keratoakantoma;
- dehidracija, kai organizmui trūksta skysčių;
- sumažėjęs fosfatų ar natrio kiekis (nustatomas atlikus kraujo tyrimus);

- padidėjęs cukraus kiekis (nustatomas atlikus kraujo tyrimus);
- padidėjęs kepenų pigmento (vadinamojo „bilirubino“) kiekis kraujyje. Šio sutrikimo požymiai yra odos ar akių pageltimas;
- uždegimas plaučiuose, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti ir kuris gali lemti pavojų gyvybei (vadinamasis „pneumonitas“).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Cotellic

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ar dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cotellic sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kobimetinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kobimetinibo hemifumarato, atitinkančio 20 mg kobimetinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „Cotellic sudėtyje yra laktozės ir natrio“):
 - laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas tabletės branduolyje; bei
 - polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis ir talkas tabletės plėvelėje.

Cotellic išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cotellic plėvele dengtos tabletės yra baltos spalvos, apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „COB“. Tiekiami vieno dydžio pakuotė, kurioje yra 63 tabletės (3 lizdinės plokštelės po 21 tabletę).

Registruotojas

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2021 m. rugpjūčio mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.