

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cotellic 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg kobimetynibu w postaci hemifumaranu kobimetynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 36 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6,6 mm z oznaczeniem „COB” wytłoczonym na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cotellic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na niesekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem powinno być wdrażane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza, mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach czerniaka (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Cotellic to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę.

Cotellic jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (Dni 1 do 21 - okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (Dni 22 do 28 - przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia produktem Cotellic powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu.

Informacje na temat dawkowania wemurafenibu znajdują się w jego ChPL.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Cotellic powinno być prowadzone do czasu, w którym pacjent przestanie odnosić korzyść z leczenia lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz tabela 1 poniżej).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 12 godzin przed przyjęciem kolejnej dawki, aby zachować schemat podawania produktu raz na dobę.

Wymioty

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu produktu Cotellic, pacjent nie powinien przyjmować tego dnia dodatkowej dawki; następnego dnia, należy kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami.

Dostosowanie dawkowania – zalecenia ogólne

Decyzja o zmniejszeniu dawki jednego lub obydwu leków powinna być podjęta na podstawie oceny bezpieczeństwa lub tolerancji u indywidualnego pacjenta, przeprowadzonej przez lekarza przepisującego lek. Modyfikacja dawki produktu Cotellic jest niezależna od modyfikacji dawki wemurafenibu.

Dawki pominiętej z powodu objawów toksyczności nie należy uzupełniać. Zmniejszonej dawki nie należy w późniejszym czasie zwiększać.

Poniżej w tabeli 1 przedstawiono ogólne wskazania dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Cotellic.

Tabela 1 Zalecane zmiany dawki produktu Cotellic

Stopień (CTC-AE)*	Zalecana dawka produktu Cotellic
Stopień 1. lub stopień 2. (tolerowane)	Brak redukcji dawki. Kontynuacja stosowania produktu Cotellic w dawce 60 mg raz na dobę (3 tabletki)
Stopień 2. (nietolerowane) lub stopień 3./4.	
Pierwsze wystąpienie	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia $\leq 1.$, wznowić leczenie w dawce 40 mg raz na dobę (2 tabletki)
Drugie wystąpienie	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia $\leq 1.$, wznowić leczenie w dawce 20 mg raz na dobę (1 tabletki)
Trzecie wystąpienie	Rozważyć zaprzestanie stosowania produktu

*Stopnie nasilenia klinicznych zdarzeń niepożądanych według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.0 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTC-AE)

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku krwotoku

Zdarzenia stopnia 4. lub krwotok mózgowy: Leczenie produktem Cotellic należy przerwać. Leczenie produktem Cotellic należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia krwotoku przypisywanego stosowaniu produktu Cotellic.

Zdarzenia stopnia 3.: Leczenie produktem Cotellic należy przerwać podczas oceny, aby uniknąć wszelkiego potencjalnego wkładu w zdarzenie. Brak danych dotyczących skuteczności działania polegającego na modyfikacji dawkowania produktu Cotellic w przypadku wystąpienia krwotoku. Rozważając wznowienie leczenia produktem Cotellic należy ocenić sytuację kliniczną. Po przerwaniu leczenia produktem Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu, jeśli istnieją ku temu wskazania kliniczne.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku zaburzenia czynności lewej komory

Należy rozważyć zakończenie terapii produktem Cotellic, jeśli objawy ze strony serca w ocenie lekarza mają związek z przyjmowaniem produktu Cotellic i nie ustępują po czasowej przerwie w leczeniu.

Tabela 2 Zalecane zmiany dawkowania produktu Cotellic u pacjentów z objawami zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), w porównaniu ze stanem wyjściowym

Pacjent	Wartość LVEF	Zalecana modyfikacja dawki produktu Cotellic	Wartość LVEF po przerwie w leczeniu	Zalecana dawka dobową produktu Cotellic
Bez objawów	$\geq 50\%$ (lub 40-49% i bezwzględny spadek o $< 10\%$ w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Dawkowanie bez zmian	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	$< 40\%$ (lub 40-49% i bezwzględny spadek o $\geq 10\%$ w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Przerwać leczenie na 2 tygodnie	bezwzględny spadek o $< 10\%$ w porównaniu ze stanem wyjściowym	Pierwsze wystąpienie: 40 mg
				Drugie wystąpienie: 20 mg
				Trzecie wystąpienie: zakończenie leczenia
			$< 40\%$ (lub bezwzględny spadek o $\geq 10\%$ w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Zakończenie leczenia
Z objawami	Nie dotyczy	Przerwać leczenie na 4 tygodnie	Brak objawów i bezwzględny spadek o $< 10\%$ w porównaniu ze stanem wyjściowym	Pierwsze wystąpienie: 40 mg
				Drugie wystąpienie: 20 mg
				Trzecie wystąpienie: zakończenie leczenia
			Brak objawów i $< 40\%$ (lub bezwzględny spadek o $\geq 10\%$ w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Zakończenie leczenia
			Objawy (niezależnie od wartości LVEF)	Zakończenie leczenia

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, w przypadku modyfikacji leczenia produktem Cotellic, leczenie wemurafenibem może być kontynuowane.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku rabdomiolizy i zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

Rabdomioliza lub objawowe zwiększenie aktywności CPK:

Leczenie produktem Cotellic należy przerwać. Jeśli nasilenie rabdomiolizy lub objawowego zwiększenia aktywności CPK nie ulegnie zmniejszeniu w ciągu 4 tygodni, należy definitywnie

zakończyć leczenie produktem Cotellic. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się o co najmniej jeden stopień w ciągu 4 tygodni, można wznowić podawanie produktu leczniczego Cotellic w dawce zmniejszonej o 20 mg, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Należy uważnie obserwować pacjentów. Po zmodyfikowaniu leczenia produktem Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu.

Bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK:

Stopień 4.: Leczenie produktem leczniczym Cotellic należy przerwać. Jeśli zwiększenie aktywności CPK nie ulegnie zmniejszeniu do stopnia ≤ 3 . w ciągu 4 tygodni po przerwaniu podawania leku, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Cotellic. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 3 . w ciągu 4 tygodni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Cotellic w dawce zmniejszonej o 20 mg, jeśli istnieją wskazania kliniczne a pacjentów należy uważnie obserwować. Po zmodyfikowaniu leczenia produktem Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu.

Stopień ≤ 3 .: Po wykluczeniu rabdomiolizy, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Cotellic.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Cotellic przyjmowanego z wemurafenibem

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby

W przypadku nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby stopnia 1. i 2., leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem powinno być kontynuowane w przepisanej dawce.

Stopień 3.: Należy kontynuować leczenie produktem Cotellic w przepisanej dawce. Dawka wemurafenibu może być zmniejszona, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy zapoznać się z ChPL wemurafenibu.

Stopień 4.: Należy przerwać leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem. W przypadku poprawy nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby do stopnia ≤ 1 . w czasie 4 tygodni, należy wznowić leczenie produktem Cotellic w dawce zmniejszonej o 20 mg oraz leczenie wemurafenibem w dawce zgodnej ze wskazaniami klinicznymi, według jego ChPL.

Należy zakończyć leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem, jeżeli w ciągu 4 tygodni nie nastąpi poprawa nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby do stopnia ≤ 1 . lub, jeśli nastąpi nawrót toksyczności o nasileniu stopnia 4. po wstępnej poprawie.

Nadwrażliwość na światło

W przypadku nadwrażliwości na światło stopnia ≤ 2 . (tolerowanej), należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Nadwrażliwość na światło stopnia 2. (nietolerowana) lub stopnia ≥ 3 .: należy przerwać leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1 . Leczenie może zostać wznowione bez zmiany dawkowania produktu Cotellic. Dawka wemurafenibu powinna być zmniejszona zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; dodatkowe informacje znajdują się w ChPL wemurafenibu.

Wysypka

Wysypka może wystąpić na skutek leczenia zarówno produktem Cotellic, jak i wemurafenibem. Można okresowo przerwać przyjmowanie produktu Cotellic i (lub) wemurafenibu i (lub) zredukować dawkę, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Dodatkowo:

W przypadku wysypki stopnia ≤ 2 . (tolerowanej), należy zastosować leczenie podtrzymujące. Można kontynuować stosowanie produktu Cotellic bez modyfikowania dawki.

Wysypka trądzikopodobna stopnia 2. (nietolerowana) lub stopnia ≥ 3 .: Należy zastosować się do ogólnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki produktu Cotellic w Tabeli 1. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, w przypadku modyfikacji leczenia produktem Cotellic, leczenie wemurafenibem może być kontynuowane.

Wysypka nietrądzikopodobna lub grudkowo-plamista stopnia 2. (nietolerowana) lub stopnia ≥ 3 .: Jeśli istnieją wskazania kliniczne przyjmowanie produktu Cotellic może być kontynuowane bez zmian. Można okresowo przerwać, przyjmowanie wemurafenibu i (lub) zredukować dawkę; dodatkowe informacje znajdują się w ChPL wemurafenibu.

Wydłużenie odstępu QT

Jeżeli odstęp QTc wynosi powyżej 500 ms, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi modyfikacji dawki wemurafenibu, zawartymi w jego ChPL (punkt 4.2). Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Cotellic, przyjmowanego w skojarzeniu z wemurafenibem.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2), u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, nie jest zalecana modyfikacja dawki leku. Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Cotellic u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są nieliczne, zatem nie można wykluczyć wpływu tych zaburzeń na parametry farmakokinetyczne. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Cotellic przez pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest zalecane dostosowanie dawki leku. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą mieć zwiększone stężenia niezwiązanego kobimetynibu, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów przyjmujących produkt Cotellic mogą wystąpić nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Cotellic u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jakiegokolwiek stopnia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci rasy innej niż kaukaska

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności produktu Cotellic u pacjentów rasy innej niż kaukaska.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cotellic u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Cotellic należy podawać doustnie. Tabletki powinny być połykane w całości i popijane wodą. Można je przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem, należy u pacjenta potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach czerniaka.

Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów, u których stwierdzono progresję podczas uprzedniego leczenia inhibitorem BRAF

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów, u których stwierdzono progresję w czasie uprzedniego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego będzie mniejsza w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1). Wobec tego należy najpierw rozważyć inne opcje leczenia przed zastosowaniem leczenia skojarzonego u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem BRAF. Nie ustalono sekwencji leczenia po progresji w czasie leczenia inhibitorem BRAF.

Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Ograniczone dane pokazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem, u pacjentów chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją V600 genu BRAF i z przerzutami do mózgu, jest zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Cotellic stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem. Skuteczność leczenia skojarzonego produktem leczniczym Cotellic i wemurafenibem u tych pacjentów nie została ustalona. Brak danych dotyczących aktywności produktu leczniczego Cotellic w ośrodkowym układzie nerwowym (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Krwotok

Mogą wystąpić zdarzenia krwotoczne, w tym duże zdarzenia krwotoczne (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwotoku, takimi jak przerzuty do mózgu i (lub) u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwawienia (w tym leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe). Postępowanie w razie wystąpienia krwotoku patrz punkt 4.2.

Retinopatia surowicza

Retinopatię surowiczą (nagromadzenie płynu w warstwach siatkówki) obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami MEK, w tym produktem Cotellic (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zgłaszane zdarzenia obejmowały chorioretinopatię i odwarstwienie siatkówki.

Mediana czasu do wystąpienia retinopatii surowiczej wynosiła 1 miesiąc (zakres 0-9 miesięcy). Po przerwaniu leczenia lub redukcji dawki większość zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych ustępowało lub ulegało poprawie do stopnia 1. bez objawów.

W czasie każdej wizyty należy oceniać, czy nie występują u pacjentów nowe objawy dotyczące wzroku lub pogorszenie zaburzeń widzenia. W przypadku wystąpienia nowych objawów lub nasilenia dotychczasowych zaburzeń widzenia, zalecane jest badanie okulistyczne. Jeśli rozpoznana zostanie

retinopatia surowicza, należy przerwać leczenie produktem Cotellic do uzyskania złagodzenia objawów związanych ze wzrokiem do stopnia ≤ 1 . Retinopatię surowiczą można opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Zaburzenia czynności lewej komory

U pacjentów przyjmujących Cotellic odnotowano zmniejszenie LVEF w porównaniu do stanu wyjściowego (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wynosiła 4 miesiące (1-13 miesięcy).

Należy dokonać pomiaru LVEF przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych, następnie po pierwszym miesiącu leczenia i przynajmniej co 3 miesiące, lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do zakończenia leczenia. Zmniejszenie LVEF względem wartości wyjściowej może być opanowane poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.2).

Wszyscy pacjenci wznawiający leczenie po redukcji dawki produktu Cotellic, powinni mieć wykonany pomiar LVEF po około 2 tygodniach, 4 tygodniach, 10 tygodniach i 16 tygodniach, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Pacjenci z wartością wyjściową LVEF, poniżej wartości dolnej granicy normy (ang. *lower limit of normal*, LLN) przyjętej w ośrodku lub poniżej 50%, nie brali udziału w badaniach.

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby mogą wystąpić w przypadku stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem i w przypadku stosowania wemurafenibu w monoterapii (należy zapoznać się z jego ChPL).

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby, w szczególności zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej (ALP), obserwowano u pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu podczas leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby stopnia 3., należy opanować poprzez wstrzymanie leczenia wemurafenibem lub zmniejszenie dawki. Nieprawidłowości dotyczące wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby stopnia 4., należy opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie stosowania zarówno produktu Cotellic, jak i wemurafenibu (patrz punkt 4.2).

Rabdomioliza i zwiększenie aktywności CPK

U pacjentów otrzymujących produkt Cotellic zgłaszano występowanie rabdomiolizy (patrz punkt 4.8).

Po rozpoznaniu rabdomiolizy należy przerwać leczenie produktem Cotellic oraz monitorować wartość CPK i inne objawy, aż do ich ustąpienia. W zależności od nasilenia rabdomiolizy może zajść konieczność zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności CPK stopnia 3. i 4., w tym bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK powyżej wartości początkowych występowało również u pacjentów otrzymujących produkt Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do pierwszego zwiększenia aktywności CPK stopnia 3. lub 4. wyniosła 16 dni (zakres: 11 dni do 10

miesiący); mediana czasu do całkowitego ustąpienia zdarzenia wyniosła 16 dni (zakres: 2 dni do 15 miesięcy).

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność CPK i stężenie kreatyniny w surowicy, aby ustalić wartości początkowe, a następnie monitorować je co miesiąc podczas leczenia lub, w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli aktywność CPK w surowicy wzrośnie, należy ocenić, czy u pacjenta występują przedmiotowe i podmiotowe objawy rhabdomyolizy lub inne przyczyny zwiększenia CPK. W zależności od nasilenia objawów lub zwiększenia aktywności CPK może zajść konieczność przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2).

Biegunka

U pacjentów przyjmujących Cotellic zgłaszano ciężkie przypadki biegunki stopnia ≥ 3 . W przypadku wystąpienia biegunki, należy stosować środki przeciwbiegunkowe i leczenie podtrzymujące. Jeżeli wystąpi biegunka stopnia ≥ 3 ., pomimo leczenia podtrzymującego, należy przerwać stosowanie produktu Cotellic i wemurafenibu, do czasu złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1 . Po ponownym wystąpieniu biegunki stopnia ≥ 3 ., należy zredukować dawkę produktu Cotellic i wemurafenibu (patrz punkt 4.2).

Interakcje typu lek-lek: inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A w czasie stosowania produktu Cotellic. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A jednocześnie z produktem Cotellic. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, bezpieczeństwo pacjentów powinno być szczególnie monitorowane. W zależności od wskazań klinicznych może być konieczna modyfikacja dawki (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Jeżeli w czasie leczenia odstęp QTc wydłuży się powyżej 500 ms, należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL wemurafenibu w punkcie 4.2 i 4.4.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletku, a zatem jest zasadniczo pozbawiony sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kobimetynib

Inhibitory CYP3A

Kobimetynib jest metabolizowany przez CYP3A; u zdrowych osób AUC dla kobimetynibu zwiększyło się około siedmiokrotnie w obecności silnego inhibitora CYP3A (itakonazolu). Stopień interakcji może być potencjalnie mniejszy u pacjentów.

Silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.4)

Należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A w czasie stosowania kobimetynibu. Do silnych inhibitorów CYP3A należą, między innymi: rytonawir, kobicystat, telaprewir, lopinawir, itakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, pozakonazol, nefazodon oraz sok grejpfrutowy. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A i kobimetynibu,

bezpieczeństwo pacjentów powinno być uważnie monitorowane. W przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A przez krótki czas (7 dni lub krócej), należy rozważyć przerwanie leczenia kobimetynibem podczas przyjmowania inhibitora.

Umiarkowane inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.4)

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania kobimetynibu jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Do umiarkowanych inhibitorów CYP3A należą, między innymi: amiodaron, erytromycyna, flukonazol, mikonazol, diltiazem, werapamil, delawirdyna, amprenawir, fosamprenawir, imatynib. W przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A z kobimetynibem, należy uważnie monitorować bezpieczeństwo pacjentów.

Słabe inhibitory CYP3A

Kobimetynib może być podawany ze słabymi inhibitorami CYP3A bez dostosowywania dawki.

Induktory CYP3A

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania kobimetynibu z silnym induktorem CYP3A, ale prawdopodobnie powoduje to zmniejszenie ekspozycji na kobimetynib. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania kobimetynibu i umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A (np. karbamazepiny, ryfampicyny, fenytoiny i dziurawca zwyczajnego). Należy rozważyć zastosowanie substancji alternatywnych o minimalnej indukcji lub bez indukcji CYP3A. Jako że stężenie kobimetynibu przyjmowanego jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A może ulec znaczącemu zmniejszeniu, skuteczność produktu dla pacjenta może być mniejsza.

Inhibitory glikoproteiny P

Kobimetynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów P-gp, takich jak cyklosporyna i werapamil, może potencjalnie zwiększyć stężenie kobimetynibu w osoczu.

Wpływ kobimetynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A i CYP2D6

Badanie kliniczne interakcji typu lek-lek (ang. *drug-drug interaction*, DDI) u pacjentów z rakiem wykazało, że stężenie midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A) i deksklotorfanu (wrażliwego substratu CYP2D6) w osoczu nie zmieniło się pod wpływem kobimetynibu.

Substraty CYP1A2

Dane z badań *in vitro* wykazały, że kobimetynib może być induktorem CYP1A2, a zatem może zmniejszać ekspozycję na substraty tego enzymu, np. teofilinę. Nie przeprowadzono badań klinicznych interakcji typu lek-lek oceniających kliniczne znaczenie tych wniosków.

Substraty BCRP

Badania *in vitro* wykazały, że kobimetynib jest umiarkowanym inhibitorem białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Nie przeprowadzono badań klinicznych DDI oceniających te wyniki, dlatego nie można wykluczyć istotnego klinicznie hamowania BCRP w jelitach.

Inne leki przeciwnowotworowe

Wemurafenib

Nie ma dowodów na występowanie klinicznie istotnej interakcji typu lek-lek między kobimetynibem a wemurafenibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem i dlatego nie jest zalecane dostosowywanie dawki produktu.

Wpływ kobimetynibu na systemy transportu leku

W badaniach *in vitro* wykazano, że kobimetynib nie jest substratem transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1, OATP1B3 i OCT1, lecz jest słabym inhibitorem tych transporterów. Znaczenie kliniczne tych wniosków nie zostało dotychczas zbadane.

Dzieci i młodzież

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywa lub inne metody mechaniczne (barierowe) (z substancją plemnikobójczą, jeżeli są dostępne), w czasie leczenia produktem Cotellic oraz przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Cotellic przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały obumieranie zarodków i wady rozwojowe dużych naczyń krwionośnych i czaszki u płodów (patrz punkt 5.3). Produktu Cotellic nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz pod warunkiem dokładnego rozważenia korzyści dla matki i ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kobimetynib przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Cotellic, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kobimetynibu na płodność u ludzi. Nie prowadzono badań płodności u zwierząt, ale obserwowano niepożądane działanie na narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wniosków jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cotellic wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych zgłaszano zaburzenia widzenia u niektórych pacjentów leczonych kobimetynibem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Pacjentów należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpią u nich zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne działania niepożądane mogące wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem oceniono u 247 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w badaniu GO28141. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 wynosiła 0,6 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib i 0,8 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących placebo i wemurafenib.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem oceniono również u 129 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w badaniu NO25395. Profil bezpieczeństwa w badaniu NO25395 był zgodny z profilem zaobserwowanym w badaniu GO28141.

W badaniu GO28141 do najczęstszych działań niepożądanych ($>20\%$) obserwowanych częściej w grupie otrzymującej Cotellic i wemurafenib należały: biegunka, wysypka, nudności, gorączka, nadwrażliwość na światło, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfokinazy kreatynowej we krwi, wymioty. Do najczęstszych działań niepożądanych ($>20\%$), obserwowanych częściej w grupie otrzymującej placebo i wemurafenib, należały: ból stawów, łysienie i hiperkeratoza. Zmęczenie raportowano z podobną częstością w obu grupach.

Wyczerpujące informacje na temat działań niepożądanych związanych z terapią wemurafenibem znajduje się w jego ChPL.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane (ADR) określono na podstawie wyników wielośrodkowego, randomizowanego badania fazy III (GO28141) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem, w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii u wcześniej nieleczonych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym (stopień IIIc) lub przerzutowym czerniakiem (stopień IV) wykazującym mutację V600 genu BRAF.

Częstość działań niepożądanych oparto na analizie bezpieczeństwa terapii u pacjentów leczonych kobimetynibem oraz wemurafenibem z medianą obserwacji 11,2 miesiąca (data odcięcia danych: 19 września 2014 roku).

Działania niepożądane produktu obserwowane u pacjentów z czerniakiem wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją MedDRA, według układów i narządów oraz częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następujące przedziały:

Bardzo częste $\geq 1/10$

Częste $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt częste $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadkie $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadkie $< 1/10\ 000$

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane, co do których uważa się, że są związane ze stosowaniem produktu Cotellic. W każdej kategorii częstości, działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia, a do oceny toksyczności w badaniu GO28141 zastosowano kryteria NCI-CTCAE wersja 4.0 (ang. *common toxicity criteria*).

Tabela 3 Działania niepożądane (ADR) związane z produktem występujące u pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem w badaniu GO28141[^]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		rak podstawnocomórkowy, rak kolczystocomórkowy skóry ^{**} , rógowiak kolczystocomórkowy ^{**}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperglikemia	
Zaburzenia oka	retinopatia surowicza ^a , nieostre widzenie	zaburzenia widzenia	
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie, krwotok [*]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło ^b , wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzikowe zapalenie skóry, hiperkeratoza ^{**} , świąd ^c , suchość skóry ^c		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Rabdomioliza ^{***}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, obrzęki obwodowe ^c		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności CPK we krwi, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności ALP we krwi	zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	

[^] Data odcięcia danych: 19 września 2014

* Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi *krwotoku* w punkcie „Opis wybranych zdarzeń niepożądanych”.

** Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi *raka kolczystokomórkowego skóry, rogowiała kolczystokomórkowego i hiperkeratozy* w punkcie „Opis wybranych zdarzeń niepożądanych”.

*** Patrz akapit *Rabdomioliza* w punkcie „Opis wybranych zdarzeń niepożądanych”.

^a Obejmuje przypadki chorioretinopatii i odwarstwienia siatkówki wskazujące na retinopatię surowiczą (patrz punkt 4.4)

^b Obejmuje przypadki reakcji nadwrażliwości na światło, oparzenia słoneczne, posłoneczne zapalenie skóry, elastozę posłoneczną

^c ADR obserwowane w badaniu z monoterapią kobimetynibem (ML29733; badanie prowadzone w Stanach Zjednoczonych). Jednak te ADR były również zgłaszane w badaniach klinicznych z leczeniem skojarzonym kobimetynibem z wemurafenibem, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiały czerniakiem.

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Krwotok

Przypadki krwawień były zgłaszane częściej w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib niż w grupie przyjmującej placebo i wemurafenib (zdarzenia wszystkich rodzajów i stopni: 13% w porównaniu do 7%). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,1 miesiący w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib.

W większości były to zdarzenia stopnia 1. lub 2. i inne niż ciężkie. Większość zdarzeń ustąpiła bez wprowadzania zmian w dawkowaniu produktu leczniczego Cotellic. Poważne zdarzenia krwotoczne (obejmujące krwawienie śródczaszkowe i krwawienie z przewodu pokarmowego) zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ryzyko wystąpienia krwotoku może wzrastać pod wpływem jednoczesnego stosowania leków przeciwplatektywnych lub przeciwzakrzepowych. W przypadku wystąpienia krwotoku należy zastosować leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2 i 4.4)

Rabdomioliza

Rabdomiolizę zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wystąpienie przedmiotowych lub podmiotowych objawów rabdomiolizy uzasadnia przeprowadzenie odpowiedniej oceny klinicznej i wdrożenie leczenia, a także modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Cotellic lub zakończenia terapii tym produktem, w zależności od ciężkości działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nadwrażliwość na światło

Częstość występowania nadwrażliwości na światło była większa w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib niż w grupie przyjmującej placebo i wemurafenib (47% w porównaniu do 35%). W większości przypadków były to zdarzenia stopnia 1. lub 2., natomiast zdarzenia stopnia ≥ 3 .

wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib i u 0% pacjentów przyjmujących placebo i wemurafenib.

Nie zaobserwowano wyraźnych tendencji odnoszących się do czasu wystąpienia zdarzeń stopnia ≥ 3 . Nadwrażliwość na światło stopnia ≥ 3 . w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib leczono podstawowymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo oraz stosując przerwy w podawaniu kobimetynibu i wemurafenibu (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących Cotellic w monoterapii nie zaobserwowano oznak nadwrażliwości na światło.

Rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy i hiperkeratoza

Częstość występowania raka kolczystokomórkowego skóry była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib niż w grupie przyjmującej placebo i wemurafenib (wszystkie stopnie: 3% w porównaniu do 13%). Częstość występowania rogowiaka kolczystokomórkowego była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib niż w grupie przyjmującej placebo i wemurafenib (wszystkie stopnie: 2% w porównaniu do 9%). Częstość występowania hiperkeratozy była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących Cotellic i wemurafenib niż w grupie przyjmującej placebo i wemurafenib (wszystkie stopnie: 11% w porównaniu do 30%).

Retinopatia surowicza

U pacjentów leczonych produktem Cotellic obserwowano przypadki występowania retinopatii surowiczej (patrz punkt 4.4). W przypadku pacjentów zgłaszających nowe lub nasilające się zaburzenia widzenia, zalecane jest badanie okulistyczne. Retinopatię surowiczą można opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Zaburzenia czynności lewej komory

U pacjentów przyjmujących Cotellic odnotowano zmniejszenie LVEF w porównaniu do stanu wyjściowego (patrz punkt 4.4). Należy dokonać pomiaru LVEF przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych, następnie po pierwszym miesiącu leczenia i przynajmniej co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do zakończenia leczenia. Zmniejszenie LVEF względem wartości wyjściowej może być opanowane poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby

U pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem obserwowano nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby, w szczególności aktywności AlAT, AspAT i ALP (patrz punkt 4.4). Należy monitorować wyniki testów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu w czasie leczenia lub częściej, jeśli istnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

W badaniu GO28141 (patrz punkt 4.2 i 4.4) częściej raportowano bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK w grupie pacjentów leczonych produktem Cotellic i wemurafenibem, w porównaniu z grupą otrzymującą wemurafenib i placebo. W każdej z grup badania obserwowano jeden przypadek rabinomiolizy z równoczesnym zwiększeniem aktywności CPK we krwi.

W tabeli 4 przedstawiono częstość występowania nieprawidłowości każdego stopnia i stopnia 3.-4. wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby i zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej.

Tabela 4 Wyniki testów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby i innych, w badaniu fazy III GO28141

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych	kobimetynib i wemurafenib (n = 247) (%)		placebo i wemurafenib (n = 246) (%)	
	wszystkie stopnie	stopień 3.-4.	wszystkie stopnie	stopień 3.-4.
Test czynnościowy wątroby				
zwiększona aktywność ALP	69	7	55	3
zwiększona aktywność AlAT	67	11	54	5
zwiększona aktywność AspAT	71	7	43	2
zwiększona aktywność GGT	62	20	59	17
zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	33	2	43	1
Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych				
zwiększona aktywność CPK we krwi	70	12	14	<1

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu fazy III z zastosowaniem produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem (n=247) uczestniczyło 183 pacjentów (74%) w wieku <65 lat, 44 pacjentów (18%) w wieku 65-74 lata, 16 pacjentów (6%) w wieku 75-84 lata i 4 pacjentów (2%) ≥85 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) był podobny w grupie pacjentów < 65 lat i ≥65 lat. U pacjentów w wieku ≥65 lat częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) i AE prowadzące do zakończenia terapii kobimetynibem, niż w grupie młodszych pacjentów (<65lat).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Cotellic u dzieci i młodzieży nie zostało w pełni ustalone. Bezpieczeństwo stosowania produktu Cotellic oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki, prowadzonym z udziałem 55 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, u których występowały guzy lite. Profil bezpieczeństwa produktu Cotellic u tych pacjentów był spójny z profilem bezpieczeństwa produktu Cotellic w populacji osób dorosłych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dotychczas nie przeprowadzono badania farmakokinetyki. Na podstawie wyników analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych nie zaleca się zmiany dawkowania w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania produktu Cotellic u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Cotellic przez pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest zalecane dostosowanie dawki leku (patrz punkt 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

[mailto:Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl](https://smz.ezdrowie.gov.pl)

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania w badaniach klinicznych z udziałem ludzi. W razie podejrzenia przedawkowania produktu należy wstrzymać podawanie kobimetynibu i rozpocząć leczenie podtrzymujące. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania kobimetynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EE02

Mechanizm działania

Kobimetynib jest odwracalnym, selektywnym, allosterycznym, podawanym doustnie inhibitorem, który hamuje szlak kinazy MAP (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) poprzez działanie skierowane na kinazy MEK1 i MEK2 (ang. *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*, MEK), co skutkuje zahamowaniem fosforylacji kinaz ERK1 i ERK2 (ang. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Tym samym, kobimetynib hamuje proliferację komórki aktywowaną przez szlak MAPK poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1/2.

W modelach przedklinicznych wykazano, że kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem w wyniku jednoczesnego działania skierowanego przeciwko zmutowanym białkom BRAFV600 i białkom MEK w komórkach czerniaka, hamuje reaktywację szlaku MAPK poprzez MEK1/2. Powoduje to silniejsze hamowanie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i mniejsze namnażanie komórek guza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i brak danych dotyczących skuteczności leczenia skojarzonego produktem Cotellic i wemurafenibem u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego

układu nerwowego. Brak danych dotyczących pacjentów z czerniakiem o umiejscowieniu innym niż skóra.

Badanie GO28141 (coBRIM)

Badanie GO28141 jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność produktu Cotellic stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem, w porównaniu z wemurafenibem stosowanym razem z placebo, u uprzednio nieleczonych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym (stopień IIIc) lub przerzutowym czerniakiem (stopień IV) wykazującym mutację BRAF V600.

W badaniu GO28141 uczestniczyli wyłącznie pacjenci charakteryzujący się stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG. Pacjenci w stanie sprawności od 2 według ECOG byli wyłączeni z badania.

Po potwierdzeniu mutacji *BRAF V600* przy użyciu testu cobas® 4800 BRAF V600 mutation test, 495 uprzednio nieleczonych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem zrandomizowano i przydzielono do:

- grupy przyjmującej placebo raz na dobę w Dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu leczenia i 960 mg wemurafenibu dwa razy na dobę w Dniach 1-28, albo
- grupy przyjmującej Cotellic w dawce 60 mg raz na dobę w Dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu leczenia i 960 mg wemurafenibu dwa razy na dobę w Dniach 1-28

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniony przez badacza (ang. *investigator*, INV). Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) w ocenie badacza i PFS, ocenione przez niezależną komisję (ang. *independent review facility*, IRF).

Kluczowe parametry wyjściowe były następujące: 58% pacjentów stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres od 23 do 88 lat), u 60% pacjentów występował czerniak z przerzutami w stadium M1c, odsetek pacjentów ze zwiększoną aktywnością LDH wynosił 46,3% w grupie przyjmującej kobimetynib i wemurafenib i 43,0% w grupie przyjmującej placebo i wemurafenib.

W badaniu GO28141 uczestniczyło 89 pacjentów (18,1%) w wieku 65-74 lata, 38 pacjentów (7,7%) w wieku 75-84 lata i 5 pacjentów (1,0%) w wieku co najmniej 85 lat.

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności znajduje się w Tabeli 5.

Tabela 5 Wyniki dotyczące skuteczności z badania GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + wemurafenib N=247	Placebo + wemurafenib N=248
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy^{a, f}</u>		
<u>Czas do progresji (PFS)</u>		
Mediana (miesiące) (95 % CI)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe^{a, f}</u>		
<u>Przeżycie całkowite (OS)^g</u>		
Mediana (miesiące) (95 % CI)	22,3 (20,3, NE)	17,4 (15,0, 19,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,70 (95% CI: 0,55, 0,90) (p-wartość = 0,0050 ^e)	
<u>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</u>	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95% CI) dla ORR ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Różnica ORR% (95% CI) ^d	19,6 (11,0, 28,3)	
<u>Najlepsza całkowita odpowiedź</u>		
Odpowiedź całkowita	39 (15,8%)	26 (10,5)
Odpowiedź częściowa	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabilizacja choroby	44 (17,8%)	92 (37,1)
<u>Czas trwania odpowiedzi (DoR)</u>		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI) dla mediany	13 (11,1, 16,6)	9,2 (7,5,12,8)

NE = niemożliwe do oceny

^a Ocenione i potwierdzone przez badacza (INV) według kryteriów RECIST wersja 1.1

^b Analiza stratyfikowana ze względu na region geograficzny i klasyfikację przerzutów (stadium choroby)

^c Z wykorzystaniem metody Cloppera-Pearsona

^d przy użyciu metody Hauck-Andersona

^e p-wartość dla OS (0,0050) przekroczyła ustaloną wcześniej wartość graniczną (p-wartość < 0,0499)

^f Data odcięcia danych dla tej zaktualizowanej analizy PFS i drugorzędowych punktów końcowych, tj. ORR, BOR i DoR to 16 stycznia 2015 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 14,2 miesiąca.

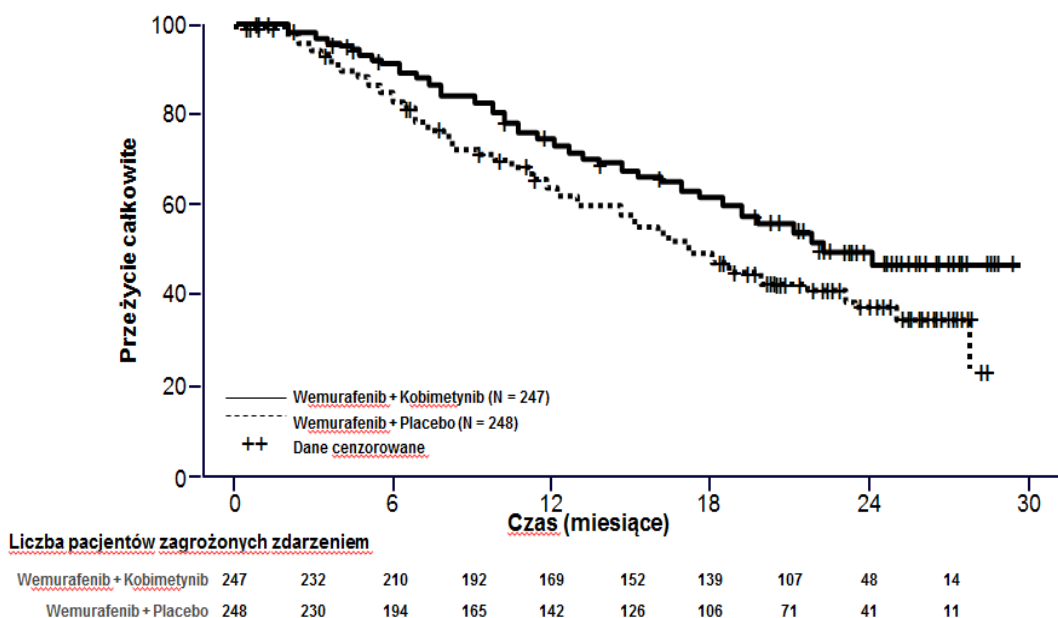
^g Data odcięcia danych dla końcowej analizy OS to 28 sierpnia 2015 r., a mediana okresu obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca

Pierwotna analiza w badaniu GO28141 została przeprowadzona z datą odcięcia danych 9 maja 2014. W grupie pacjentów otrzymujących Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z wemurafenibem, stwierdzono istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym był czas przeżycia bez progresji w ocenie badacza (HR 0,51 (0,39; 0,68); $p < 0,0001$).

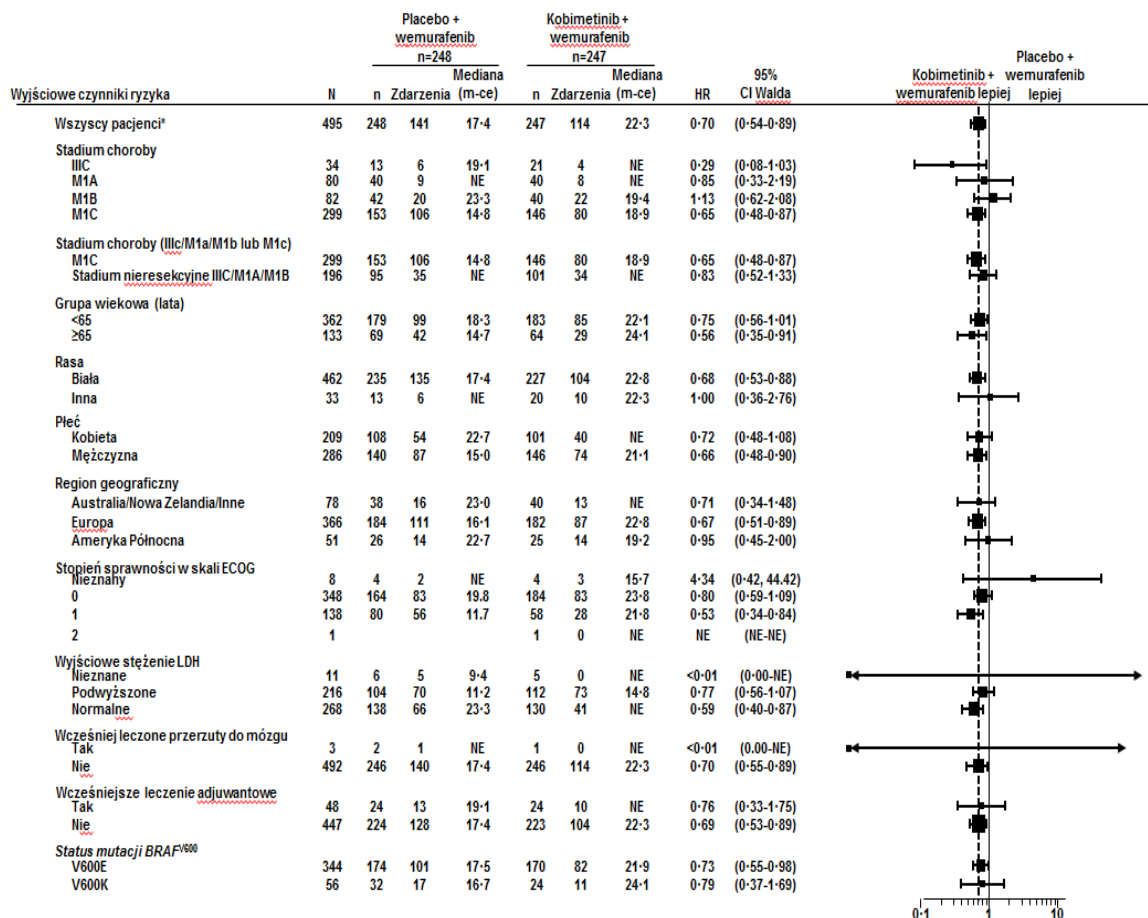
Szacowana mediana PFS w ocenie badacza wynosiła 9,9 miesiące dla grupy pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem, w porównaniu do 6,2 miesiące w grupie otrzymującej placebo z wemurafenibem. Szacowana mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 11,3 miesiące dla grupy pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu do 6,0 miesiące w grupie otrzymującej placebo z wemurafenibem (HR 0,60 (0,45; 0,79); 0,0003). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w grupie pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem wynosił 67,6% w porównaniu do 44,8% w grupie otrzymującej placebo i wemurafenib. Stwierdzono różnicę w ORR 22,9% ($p < 0,0001$).

Końcową analizę przeżycia całkowitego (OS) w badaniu GO28141 przeprowadzono z datą odcięcia danych 28 sierpnia 2015 roku. Istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego obserwowano u pacjentów przypisanych do grupy stosujących Cotellic z wemurafenibem w porównaniu do grupy stosującej placebo oraz wemurafenib (Rycina 1). Całkowity czas przeżycia po 1 roku (75%) i po dwóch latach (48%) obserwacji był dłuższy dla grupy leczonej produktem Cotellic i wemurafenibem w porównaniu do grupy leczonej placebo i wemurafenibem (odpowiednio 64% i 38%).

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla końcowego przeżycia całkowitego - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, „intent-to treat” (data odcięcia danych: 28 sierpnia 2015)



Rycina 2 Wykres typu „forest plot” dla współczynników ryzyka do analizy całkowitego czasu przeżycia w podgrupach – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem „intent-to-treat” (data odcięcia danych: 28 sierpnia 2015)



Ogólny stan zdrowia/jakość życia związaną ze stanem zdrowia w ocenie pacjenta zmierzono przy użyciu kwestionariusza EORTC Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30). Na podstawie wyników we wszystkich obszarach funkcjonowania i w przypadku większości objawów (utrata apetytu, zaparcia, nudności i wymioty, duszność, ból, zmęczenie) zaobserwowano, że średnia zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym była podobna w obydwu badanych grupach badania i nie wykazano klinicznie znaczącej zmiany (wszystkie wyniki wskazują ≤10-punktową zmianę w porównaniu ze stanem wyjściowym).

Badanie NO25395 (BRIM7)

Skuteczność produktu Cotellic oceniono w badaniu fazy Ib NO25395 oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i skuteczność produktu Cotellic stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem wykazującym mutację BRAF V600 (potwierdzoną za pomocą testu cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test). W badaniu zastosowano Cotellic i wemurafenib u 129 pacjentów: 63 nie było wcześniej leczonych inhibitorami BRAF, a u 66 nastąpiła progresja choroby po wcześniejszej terapii wemurafenibem. W grupie 63 pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF, 20 pacjentów przeszło wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe (systemowe) zaawansowanego czerniaka, spośród których większość (80%) otrzymała immunoterapię.

Wyniki badania NO25395 dla populacji wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF odpowiadały zasadniczo wynikom badania GO28141. U pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF (n=63) uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 87%, przy czym u 16% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 14,3 miesiące. Mediana

PFS u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF wynosiła 13,8 miesięcy przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 20,6 miesięcy.

W grupie pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu wemurafenibem (n=66) uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi 15%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 6,8 miesięcy. Mediana PFS u pacjentów z progresją choroby po leczeniu wemurafenibem wynosiła 2,8 miesięcy, z medianą czasu obserwacji 8,1 miesięcy.

W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 28,5 miesiąca (95% CI 23,3-34,6). W grupie pacjentów z progresją choroby w czasie leczenia inhibitorem BRAF, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 8,4 miesiąca (95% CI 6,7-11,1).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy I/II w celu ustalenia optymalnej dawki leku u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=55), aby ocenić bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu Cotellic. Do badania włączono dzieci i młodzież z guzami litymi z potwierdzoną lub potencjalną aktywacją szlaku RAS/RAF/MEK/ERK, dla których standardowa terapia okazała się nieskuteczna lub nietolerowana lub dla których nie istnieją żadne standardy terapii dające szansę na wyleczenie. Pacjenci byli leczeni produktem Cotellic w dawce do 60 mg podawanej doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. w każdym 28-dniowym cyklu. Całkowity odsetek odpowiedzi był mały, z zaledwie 2 odpowiedziami częściowymi (3,6%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kobimetynib podawany doustnie w dawce 60 mg pacjentom z rakiem wykazywał umiarkowane tempo wchłaniania, z medianą czasu T_{max} wynoszącą 2,4 godziny. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 273 ng/ml i 4340 ng.h/ml. Średni współczynnik kumulacji w stanie stacjonarnym wynosił około 2,4.

Farmakokinetyka kobimetynibu ma charakter liniowy w zakresie dawkowania ~3,5 mg do 100 mg.

Biodostępność bezwzględna kobimetynibu u zdrowych osób wynosiła 45,9% (90% CI: 39,7%, 53,1%). Badanie równowagi masy u ludzi, przeprowadzone u zdrowych osób, wykazało, że kobimetynib był w znacznym stopniu metabolizowany i wydalany z kałem. Wchłonięta część produktu stanowiła ~88%, co wskazuje na duże wchłanianie i efekt pierwszego przejścia.

Właściwości farmakokinetyczne kobimetynibu u zdrowych osób nie ulegały zmianie w zależności od tego, czy produkt przyjmowany był po posiłku (wysokotłuszczowym), czy na czczo. W związku z tym, że pożywienie nie zmienia farmakokinetyki kobimetynibu, może być on przyjmowany z posiłkiem lub między posiłkami.

Dystrybucja

Kobimetynib wiąże się z białkami osocza ludzkiego w warunkach *in vitro* w 94,8%. Nie zaobserwowano preferencyjnego wiązania z ludzkimi czerwonymi krwinkami (stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,93).

Objętość dystrybucji u zdrowych osób przyjmujących produkt dożylnie w dawce 2 mg wynosiła 1050 l. Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych ustalono, że pozorna objętość dystrybucji u pacjentów z rakiem wynosiła 806 l.

Kobimetynib jest substratem P-gp *in vitro*. Brak danych dotyczących transportu przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Utlanie przy udziale CYP3A i glukuronidacja przy udziale UGT2B7 wydają się być głównymi szlakami metabolicznymi kobimetynibu. Kobimetynib jest głównym związkiem występującym w osoczu. W osoczu nie obserwowano metabolitów powstałych w procesie utleniania stanowiących więcej niż 10% całkowitej radioaktywności we krwi krążącej, ani metabolitów właściwych dla organizmu ludzkiego. Ilość produktu leczniczego w postaci niezmienionej wydalonego z kałem i moczem to odpowiednio 6,6% i 1,6% podanej dawki, co wskazuje na to, że kobimetynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, a wydalanie przez nerki odbywa się w stopniu minimalnym. Dane z badań *in vitro* wskazują, że kobimetynib nie jest inhibitorem OAT1, OAT3 lub OCT2.

Eliminacja

Kobimetynib i jego metabolity scharakteryzowano w badaniu równowagi masy u zdrowych osób. W okresie 17 dni odzyskano średnio 94% dawki. Kobimetynib był w znacznym stopniu metabolizowany i wydalaný z kałem.

Po dożylnym podaniu 2 mg kobimetynibu, średni klirens (CL) w osoczu wynosił 10,7 l/h. Średni pozorny klirens u pacjentów z rakiem po podaniu doustnym dawki 60 mg wynosił 13,8 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po doustnym podaniu kobimetynibu wynosił 43,6 godziny (zakres: 23,1 do 69,6 godzin). Tym samym, całkowita eliminacja kobimetynibu z krążenia ogólnego po zakończeniu leczenia może zająć do 2 tygodni.

Szczególne populacje

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych stwierdzono, że płeć, rasa, pochodzenie etniczne, wartość wyjściowa stopnia sprawności w skali ECOG oraz łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę kobimetynibu. Wyjściowy wiek i wyjściowa masa ciała zostały określone jako statystycznie istotne zmienne mające wpływ odpowiednio na klirens kobimetynibu i objętość dystrybucji. Analiza wrażliwości wskazuje jednak, że żadna z tych zmiennych nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lek w stanie stacjonarnym.

Płeć

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych obejmującej 210 kobiet i 277 mężczyzn stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na kobimetynib.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych, obejmującej 133 pacjentów w wieku od 65 lat stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na ekspozycję na kobimetynib.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie danych przedklinicznych badania równowagi masy u ludzi stwierdzono, że kobimetynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, a przez nerki jest wydalaný w stopniu minimalnym. Nie przeprowadzono dotychczas formalnych badań farmakokinetycznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Analiza populacyjna parametrów farmakokinetycznych przeprowadzona z wykorzystaniem danych od 151 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek [(klirens kreatyniny (CRCL) 60 do mniej niż 90 ml/min)], 48 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CRCL 30 do mniej niż 60 ml/min) i 286 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CRCL równe 90 ml/min lub większe) wykazała, że CRCL nie ma znaczącego wpływu na ekspozycję na kobimetynib.

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na ekspozycję na kobimetynib. Dostępne

są nieliczne dane dotyczące stosowania produktu Cotellic u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Parametry farmakokinetyczne kobimetynibu oceniono u 6 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A), u 6 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), u 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) oraz u 10 zdrowych ochotników. Ekspozycja ogólnoustrojowa na całą dawkę kobimetynibu po podaniu pojedynczej dawki była podobna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono mniejszą ekspozycję na całą dawkę kobimetynibu (stosunek geometrycznej średniej $AUC_{0-\infty}$ wyniósł 0,69, w porównaniu do zdrowych osób), różnicy tej nie uznano za klinicznie istotną.

Ekspozycja na niezwiązany kobimetynib była podobna u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, podczas gdy u osób z ciężką niewydolnością wątroby ekspozycji była około 2-krotnie większa (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Ustalono, że maksymalna tolerowana dawka (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) u dzieci i młodzieży z nowotworem złośliwym przyjmujących lek w postaci tabletek lub zawiesiny wyniosła odpowiednio 0,8 mg/kg mc./dobę i 1,0 mg/kg mc./dobę. Średnia geometryczna (CV%) ekspozycji w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży po podaniu deklarowanej dawki MTD wynoszącej 1,0 mg/kg mc./dobę (lek w postaci zawiesiny) wyniosła $C_{max\ ss}$ 142 ng/ml (79,5%) i $AUC_{0-24\ ss}$ 1862 ng.h/ml (87,0%), co jest wartością o około 50% mniejszą niż u osób dorosłych po podaniu dawki 60 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości kobimetynibu. W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności kobimetynibu.

Nie przeprowadzono specjalnych badań na zwierzętach, aby określić wpływ kobimetynibu na płodność. W badaniach toksyczności obserwowano zmiany degeneracyjne tkanek narządów rozrodczych, w tym zwiększoną apoptozę/martwicę ciała żółtego i pęcherzyka nasiennego, komórek nabłonka najądrzy i pochwy u szczurów i komórek nabłonka najądrzy u psów. Znaczenie kliniczne tych wniosków jest nieznane.

Kobimetynib podawany ciężarnym samicom szczurów powodował obumieranie zarodków i wady rozwojowe dużych naczyń krwionośnych i czaszki u płodów przy ekspozycji ogólnoustrojowej, zbliżonej do ekspozycji u ludzi w przypadku stosowania dawki zalecanej.

Bezpieczeństwo stosowania kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem, dotyczące działania na układ krążenia nie zostało ocenione w badaniach *in vivo*. W badaniach *in vitro*, kobimetynib powodował umiarkowane blokowanie kanałów jonowych hERG ($IC_{50} = 0,5\ \mu m$ [266 ng/ml]), co stanowi w przybliżeniu 18-krotność maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) w dawce dopuszczonej do obrotu, tj. 60 mg (C_{max} niezwiązanego leku = 14 ng/ml [0,03 μm]).

Badania toksyczności na szczurach i psach wykazały zasadniczo odwracalne zmiany degeneracyjne szpiku kostnego, przewodu pokarmowego, skóry, grasicy, nadnerczy, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, nerek, serca, jajnika i pochwy przy wartościach stężenia w osoczu poniżej poziomu skuteczności klinicznej. Działania toksyczne, w wyniku których było konieczne zmniejszenia dawki obejmowały: owrzodzenia skóry, wysięki i akantozę u szczura oraz przewlekłe czynne zapalenie i zwyrodnienie przełyku związane z gastroenteropatią różnego stopnia u psów.

W badaniu toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki, przeprowadzonym na młodych szczurach, ekspozycja ogólnoustrojowa na kobimetynib była 2 do 11 razy większa w Dniu 10. niż w Dniu 38. po urodzeniu, kiedy ekspozycja była podobna, jak u dorosłych szczurów. U młodych szczurów, przyjmowanie kobimetynibu powodowało podobne zmiany, jak obserwowane w głównych badaniach toksyczności u dorosłych osobników, w tym odwracalne zmiany degeneracyjne w grasicy i wątrobie, zmniejszenie masy śledziony i tarczycy/przysadczyc, zwiększenie stężenia fosforu, bilirubiny i zwiększenie masy czerwonych krwinek oraz zmniejszenie stężenia trójglicerydów. Zgony obserwowano u młodych szczurów po dawce (3 mg/kg mc.), która nie była letalna dla dorosłych osobników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/PVDC zawierający 21 tabletek. Każde opakowanie zawiera 63 tabletki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1048/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18 marca 2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.