

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cotellic 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kobimetiniibhemifumaraati koguses, mis vastab 20 mg kobimetiniibile.

Teadavaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on ligikaudu 6,6 mm ja mille ühel küljel on pimetrükk „COB“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cotellic on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis vemurafeniibiga BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Cotellic'uga ja vemurafeniibi kombinatsiooniga tuleb alustada ja läbi viia vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne selle ravi alustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga melanoom (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Cotellic'uga soovitatav annus on 60 mg (kolm 20 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Cotellic'ut võetakse 28-päevase tsükliks. Iga annus koosneb kolmest 20 mg tablettist (60 mg) ja seda tuleb võtta üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval (1. kuni 21. päev: raviperiood), millele järgneb 7-päevane paus (22. kuni 28. päev: ravipaus). Iga järgnev Cotellic'uga ravitsükkel peab algama pärast 7-päevase ravipausi möödumist.

Vemurafeniibi annustamise kohta teabe saamiseks palun tutvuge selle ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ravi kestus

Ravi Cotellic'uga peab jätkuma seni, kuni patsient ei saa enam ravist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt tabel 1 allpool).

Unustatud annused

Kui annuse võtmine ununeb, võib selle sisse võtta kuni 12 tundi enne järgmist annust, et säilitada üks kord ööpäevas annustamisskeem.

Oksendamine

Oksendamise korral pärast Cotellic’u manustamist ei tohi patsient samal päeval võtta ravimi lisaannust ning ravi tuleb jätkata nagu ette nähtud järgmisel päeval.

Üldine annuse muutmise

Otsus, kas vähendada ühe või mõlema ravimi annust, peab põhinema arsti poolt patsiendi ohutusele või taluvusele antud individuaalsel hinnangul. Cotellic’u annuse muutmise ei sõltu vemurafeniibi annuse muutmisest.

Kui annused jäävad vahele toksilisuse tõttu, siis neid annuseid ei asendata. Kui annust on kord vähendatud, ei tohi seda enam hiljem suurendada.

Tabelis 1 allpool on toodud Cotellic’u annuse muutmise üldised juhised.

Tabel 1 Cotellic’u annuse muutmise soovitusel

Raskusaste (CTC-AE)*	Cotellic’u soovitatav annus
1. või 2. raskusaste (talutav)	Annust ei ole vaja vähendada. Jätkata Cotellic’u manustamist annuses 60 mg üks kord ööpäevas (3 tabletti)
2. raskusaste (talumatu) või 3./4. raskusaste	
Kõrvaltoime tekkimine esimest korda	Katkestada ravi, kuni raskusaste on ≤ 1 . Alustada ravi uuesti annusega 40 mg üks kord ööpäevas (2 tabletti)
Kõrvaltoime tekkimine teist korda	Katkestada ravi, kuni raskusaste on ≤ 1 . Alustada ravi uuesti annusega 20 mg üks kord ööpäevas (1 tablett)
Kõrvaltoime tekkimine kolmandat korda	Kaaluda ravi püsivat lõpetamist

*Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid v4.0 (CTC-AE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Annuse muutmise soovitusel verejooksu korral

4. raskusastme verejooks või ajuverejooks: ravi Cotellic’uga tuleb katkestada. Cotellic’uga seotud verejooksude puhul tuleb ravi Cotellic’uga alaliselt lõpetada.

3. raskusastme verejooks: ravi Cotellic’uga tuleb põhjuse hindamise ajaks katkestada, et vältida verejooksu võimalikku süvenemist. Puuduvad andmed Cotellic’u annuse muutmise efektiivsuse kohta verejooksude korral. Kui kaalutakse ravi taasalustamist Cotellic’uga, on vajalik kliiniline hindamine. Pärast ravi katkestamist Cotellic’uga võib ravi vemurafeniibiga jätkata, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annuse muutmise soovitusel vasaku vatsakese düsfunktsiooni korral

Kui tekivad Cotellic’uga seotud kardiaalsed sümptomid, mis ei taandu pärast ravi ajutist katkestamist, tuleb kaaluda Cotellic’u kasutamise püsivat lõpetamist.

Tabel 2 Cotellic’u annuse muutmise soovitusel patsientidel, kellel tekib vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) langus võrreldes raviellega

Patsient	LVEF väärtus	Cotellic’u annuse muutmise soovitusel	LVEF väärtus pärast ravipausi	Cotellic’u soovitatav ööpäevane annus
Asümptomaatiline	≥ 50% (või 40...49% ja < 10% absoluutne langus võrreldes raviellega)	Jätkata praegu kasutatava annuse manustamist	N/A	N/A
	< 40% (või 40...49% ja ≥ 10% absoluutne langus võrreldes raviellega)	Katkestada ravi 2 nädalaks	< 10% absoluutne langus võrreldes raviellega	Tekkimine esimest korda: 40 mg
				Tekkimine teist korda: 20 mg
				Tekkimine kolmandat korda: ravi püsiv lõpetamine
< 40% (või ≥ 10% absoluutne langus võrreldes raviellega)	Ravi püsiv lõpetamine			
Sümptomaatiline	N/A	Katkestada ravi 4 nädalaks	Asümptomaatiline ja < 10% absoluutne langus võrreldes raviellega	Tekkimine esimest korda: 40 mg
				Tekkimine teist korda: 20 mg
				Tekkimine kolmandat korda: ravi püsiv lõpetamine
			Asümptomaatiline ja < 40% (või ≥ 10% absoluutne langus võrreldes raviellega)	Ravi püsiv lõpetamine
Sümptomaatiline hoolimata LVEF-ist	Ravi püsiv lõpetamine			

N/A = ei ole asjakohane

Kui muudetakse ravi Cotellic’uga, võib ravi vemurafeniibiga jätkata, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Annuse muutmise soovitusel rabdomüolüüsi ja kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemise korral

Rabdomüolüüs või sümptomaatiline KFK aktiivsuse suurenemine

Ravi Cotellic’uga tuleb katkestada. Kui rabdomüolüüs või sümptomaatiline KFK aktiivsuse suurenemine ei parane 4 nädala jooksul, tuleb ravi Cotellic’uga alaliselt lõpetada. Kui raskusaste paraneb 4 nädala jooksul vähemalt ühe astme võrra, võib uuesti alustada Cotellic’u manustamist annuses, mida on vähendatud 20 mg võrra, kui see on kliiniliselt näidustatud. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui muudetakse ravi Cotellic’uga, võib ravi vemurafeniibiga jätkata.

Asümptomaatiline KFK aktiivsuse suurenemine

4. raskusaste: ravi Cotellic’uga tuleb katkestada. Kui KFK aktiivsuse suurenemine ei taandu 4 nädala jooksul pärast ravi katkestamist ≤ 3. raskusastmeni, tuleb ravi Cotellic’uga alaliselt lõpetada. Kui 4 nädala jooksul leiab aset paranemine ≤ 3. raskusastmeni, võib kliinilise näidustuse korral uuesti

alustada Cotellic'u manustamist annuses, mida on vähendatud 20 mg võrra, ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Kui muudetakse ravi Cotellic'uga, võib ravi vemurafeniibiga jätkata.

≤ 3. raskusaste: pärast rbdomüolüüsi välistamist ei ole vaja Cotellic'u annust muuta.

Annuse muutmise soovitused Cotellic'u manustamisel koos vemurafeniibiga

Maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded

1. ja 2. raskusastme maksafunktsiooni laboratoorsete kõrvalekallete korral tuleb Cotellic'u ja vemurafeniibi manustamist jätkata määratud annuses.

3. raskusaste: Cotellic'u manustamist tuleb jätkata määratud annuses. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib vemurafeniibi annust vähendada. Palun vt vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte.

4. raskusaste: Ravi Cotellic'u ja vemurafeniibiga tuleb katkestada. Kui maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded taanduvad 4 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1, tuleb uuesti alustada Cotellic'u manustamist annuses, mida on vähendatud 20 mg võrra, ning vemurafeniibi manustamist kliiniliselt näidustatud annuses vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele.

Ravi Cotellic'u ja vemurafeniibiga tuleb lõpetada, kui maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded ei taandu 4 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 või kui pärast esialgset paranemist tekivad uuesti

4. raskusastme kõrvalekalded.

Valgustundlikkus

≤ 2. raskusastme (talutava) valgustundlikkuse korral tuleb rakendada toetavat ravi.

2. raskusastme (talumatu) või ≥ 3. raskusastme valgustundlikkus: ravi Cotellic'u ja vemurafeniibiga tuleb katkestada, kuni raskusaste on ≤ 1. Ravi võib uuesti alustada ilma Cotellic'u annust muutmata. Vemurafeniibi annust tuleb vähendada nagu kliiniliselt näidustatud, lisateabe saamiseks palun vt vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte.

Lööve

Nii Cotellic'u kui vemurafeniibi manustamisel on kirjeldatud lööbe tekkimist. Ravi Cotellic'u ja/või vemurafeniibiga võib ajutiselt katkestada ja/või annust vähendada nagu kliiniliselt näidustatud.

Lisaks:

≤ 2. raskusastme (talutava) lööbe korral tuleb rakendada toetavat ravi. Ravi Cotellic'uga võib jätkata annust muutmata.

2. raskusastme (talumatu) või ≥ 3. raskusastme aknetaoline lööve: järgida tuleb tabelis 1 toodud Cotellic'u annuse muutmise üldisi soovitusi. Kui muudetakse ravi Cotellic'uga, võib vemurafeniibi annustamist jätkata (kui see on kliiniliselt näidustatud).

2. raskusastme (talumatu) või ≥ 3. raskusastme mitte-aknetaoline või makulopapuloosne lööve: ravi Cotellic'uga võib jätkata annust muutmata, kui see on kliiniliselt näidustatud. Ravi vemurafeniibiga võib kas ajutiselt katkestada ja/või selle annust vähendada, lisateabe saamiseks palun vt vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte.

QT-intervalli pikenemine

Kui ravi ajal QTc-intervall ületab 500 ms, palun vt vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (lõik 4.2) vemurafeniibi annuse muutmise kohta. Cotellic'u annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis vemurafeniibiga.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Cotellic' u kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel on saadud väga vähe andmeid, seetõttu ei saa võimalikku mõju välistada. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb Cotellic' ut kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Raske maksakahjustusega patsientidel võib suureneeda seondumata kobimetiniibi plasmakontsentratsioon võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõik 5.2). Cotellic' u kasutamisel võivad tekkida maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded ning mis tahes raskusastme maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Mitte valge rassi esindajad

Cotellic' u ohutus ja efektiivsus muu kui valge rassi esindajatel ei ole tõestatud.

Lapsed

Cotellic' u ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Cotellic on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne Cotellic' u manustamist kombinatsioonis vemurafeniibiga peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivne kasvaja.

Cotellic kombinatsioonis vemurafeniibiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal BRAF inhibiitoriga

Cotellic' u manustamise kohta kombinatsioonis vemurafeniibiga patsientidel, kelle haigus on eelneva BRAF inhibiitori kasutamise ajal progresseerunud, on piiratud hulgal andmeid. Need andmed näitavad, et nimetatud patsientidel on kombinatsiooni efektiivsus väiksem (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb eelnevalt BRAF inhibiitoriga ravi saanud patsientidel kaaluda teisi ravivõimalusi enne antud kombinatsiooni kasutamist. Ravijärjestus pärast BRAF inhibiitori kasutamise ajal tekkinud progresseerumist ei ole kindlaks tehtud.

Cotellic kombinatsioonis vemurafeniibiga ajumetastaasidega patsientidel

Piiratud andmed näitavad, et Cotellic'u ja vemurafeniibi kombinatsiooni ohutus BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse melanoomi ja ajumetastaasidega patsientidel on kooskõlas Cotellic'u ja vemurafeniibi kombinatsiooni teadaoleva ohutusprofiiliga. Cotellic'u ja vemurafeniibi kombinatsiooni efektiivsust nendel patsientidel ei ole hinnatud. Cotellic'u koljusisene toime on teadmata (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Verejooks

Tekkida võib verejooks, kaasa arvatud suur verejooks (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik peab olema verejooksu täiendavate riskifaktoritega (näiteks ajumetastaasidega) ja/või samaaegselt verejooksuohu suurendavaid ravimpreparaate (sh antitrombootilist või antikoagulantravi) saavate patsientide puhul. Tegevusjuhised verejooksu korral palun vt lõik 4.2.

Seroosne retinopaatia

MEK-inhibiitorite, sealhulgas Cotellic'uga ravitud patsientidel on täheldatud seroosset retinopaatiat (vedeliku kogunemine võrkkesta kihtidesse) (vt lõik 4.8). Enamikke juhtusid kirjeldati korioretinopaatia või võrkkesta irdumisena.

Seroosse retinopaatia esialgse tekkeni kulunud aja mediaan oli 1 kuu (vahemik 0...9 kuud). Enamik kliinilistes uuringutes täheldatud juhtusid taandus või paranes ravi katkestamise või annuse vähendamise järgselt asümptomaatilise 1. raskusastmeni.

Patsiente tuleb igal visiidil hinnata uute või süvenevate nägemishäire sümptomite suhtes. Kui leitakse uute või süvenevate nägemishäirete sümptomid, on soovitatav teha oftalmoloogiline uuring. Kui diagnoositakse seroosset retinopaatiat, tuleb ravi Cotellic'uga katkestada kuni sümptomite raskusaste on ≤ 1 . Seroosse retinopaatia korral tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Cotellic'uga ravi saavatel patsientidel on teatatud LVEF langusest võrreldes ravieelsega (vt lõik 4.8). LVEF languse esialgse tekkeni kulunud aja mediaan oli 4 kuud (1...13 kuud).

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni tuleb hinnata enne ravi alustamist ravieelsete väärtuste saamiseks, seejärel pärast esimest ravikuud ja vähemalt iga 3 kuu järel või nagu kliiniliselt näidustatud kuni ravi lõpetamiseni. Kui tekib LVEF langus võrreldes ravieelsega, tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Kõikidele patsientidele, kes alustavad uuesti ravi Cotellic'uga vähendatud annusega, tuleb LVEF mõõtmised teha ligikaudu 2 nädala, 4 nädala, 10 nädala ja 16 nädala möödudes ning seejärel nagu kliiniliselt näidustatud.

Patsiente, kellel on ravieelne LVEF madalam raviasutuses kehtestatud normivahemiku alampiirist või alla 50%, ei ole uuritud.

Maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded

Cotellic'u kasutamisel kombinatsioonis vemurafeniibiga ja vemurafeniibi kasutamisel monoterapiapiana võivad tekkida maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded (palun vt vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte).

Cotellic' u pluss vemurafeniibiga ravitud patsientidel on täheldatud maksafunktsiooni laboratoorseid kõrvalekaldeid, eritialaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja alkaalse fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete jälgimiseks tuleb teha maksafunktsiooni laboratoorsed testid enne kombinatsioonravi alustamist ning ravi ajal kord kuus või sagedamini, kui see on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.2).

3. raskusastme maksafunktsiooni laboratoorsete kõrvalekallete korral tuleb ravi vemurafeniibiga katkestada või annust vähendada. 4. raskusastme kõrvalekallete korral tuleb ravi nii Cotellic' u kui vemurafeniibiga katkestada, annuseid vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Rabdomüolüüs ja KFK aktiivsuse suurenemine

Cotellic' ut saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (vt lõik 4.8).

Rabdomüolüüsi diagnoosimise korral tuleb ravi Cotellic' uga katkestada ning KFK aktiivsust ja teisi sümptomeid jälgida kuni taandumiseni. Sõltuvalt rabdomüolüüsi raskusest võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes Cotellic' ut koos vemurafeniibiga saanud patsientidel on tekkinud ka 3. ja 4. raskusastme KFK aktiivsuse suurenemine, sealhulgas asümptomaatiline suurenemine võrreldes ravieelsega (vt lõik 4.8). Mediaanne aeg 3. või 4. raskusastme KFK aktiivsuse suurenemise esmakordse avaldumiseni oli 16 päeva (vahemik: 11 päeva kuni 10 kuud); mediaanne aeg täieliku taandumiseni oli 16 päeva (vahemik: 2 päeva kuni 15 kuud).

KFK ja kreatiini aktiivsust seerumis tuleb määrata enne ravi alustamist, et saada ravieelsed väärtused, ning ravi ajal kord kuus või nagu kliiniliselt näidustatud. KFK aktiivsuse suurenemise korral seerumis tuleb patsienti jälgida rabdomüolüüsi tunnuste ja sümptomite või teiste põhjuste suhtes. Sõltuvalt sümptomite või KFK aktiivsuse suurenemise raskusest võib vajalikuks osutuda ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Kõhulahtisus

Cotellic' uga ravitud patsientidel on kirjeldatud ≥ 3 . raskusastme ja tõsise kõhulahtisuse juhtusid. Kõhulahtisuse korral tuleb manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ja toetavat ravi. Hoolimata toetavast ravist tekkiva ≥ 3 . raskusastme kõhulahtisuse korral tuleb Cotellic' u ja vemurafeniibi manustamine katkestada, kuni kõhulahtisuse raskusaste on ≤ 1 . Kui ≥ 3 . raskusastme kõhulahtisus tekib uuesti, tuleb Cotellic' u ja vemurafeniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Ravimite koostoimed: CYP3A inhibiitorid

Ravi ajal Cotellic' uga tuleb vältida tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist. Mõõduka CYP3A inhibiitori manustamisel koos Cotellic' uga peab olema ettevaatlik. Kui tugeva või mõõduka CYP3A inhibiitori samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb hoolikalt jälgida patsientide ohutust ja annust muuta, kui see on kliiniliselt näidustatud (vt tabel 1 lõigus 4.2).

QT-intervalli pikenemine

Kui ravi ajal QTc-intervall ületab 500 ms, palun vt vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.2 ja 4.4.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime kobimetiniibile

CYP3A inhibiitorid

Kobimetiniib metaboliseerub CYP3A vahendusel ning tugeva CYP3A inhibiitori (itrakonasooli) manustamisel tervetele isikutele suurenes kobimetiniibi AUC ligikaudu 7 korda. Patsientidel võib koostoime suurusjärk olla väiksem.

Tugevad CYP3A inhibiitorid (vt lõik 4.4)

Ravi ajal kobimetiniibiga tuleb vältida tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist. Tugevad CYP3A inhibiitorid on (kuid mitte ainult) ritonaviir, kobitsistaat, telapreviir, lopinaviir, itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, posakonasool, nefasodoon ja greibimahl. Kui tugeva CYP3A inhibiitori samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb hoolikalt jälgida patsientide ohutust. Tugevate CYP3A inhibiitorite lühiajalisel kasutamisel (7 päeva või lühema ajal vältel) tuleb kaaluda kobimetiniibiga ravi katkestamist inhibiitori kasutamise ajaks.

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid (vt lõik 4.4)

Kobimetiniibi ja mõõdukate CYP3A inhibiitorite koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on (kuid mitte ainult) amiodaroon, erütromütsiin, flukonasool, mikonasool, diltiaseem, verapamiil, delavirdiin, amprenaviir, fosamprenaviir, imatiniib. Kui kobimetiniibi manustatakse koos mõõduka CYP3A inhibiitoriga, tuleb hoolikalt jälgida patsientide ohutust.

Nõrgad CYP3A inhibiitorid

Kobimetiniibi võib koos nõrkade CYP3A inhibiitoritega manustada ilma annust muutmata.

CYP3A indutseerijad

Kobimetiniibi ja tugeva CYP3A indutseerija koosmanustamist ei ole kliinilises uuringus hinnatud, kuid tõenäoline on kobimetiniibi kontsentratsiooni vähenemine. Seetõttu tuleb mõõdukate ja tugevate CYP3A indutseerijate (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenütoiin ja naistepuna) samaaegset kasutamist vältida. Kaaluda tuleb teiste ravimite kasutamist, millel CYP3A indutseeriv toime puudub või on minimaalne. Kuna mõõdukate kuni tugevate CYP3A indutseerijate samaaegsel manustamisel kobimetiniibi kontsentratsioon tõenäoliselt väheneb olulisel määral, võib väheneda ravimi efektiivsus.

P-glükoproteiini inhibiitorid

Kobimetiniib on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. P-gp inhibiitorite (nt tsüklosporiini ja verapamiili) samaaegsel manustamisel võib suureneda kobimetiniibi plasmakontsentratsioon.

Kobimetiniibi toime teistele ravimitele

CYP3A ja CYP2D6 substraadid

Vähihaigetega läbi viidud kliiniline koostoime uuring näitas, et kobimetiniibi toimel ei muutunud midasolaami (CYP3A substraat) ja deksstrometorfaani (CYP2D6 substraat) plasmakontsentratsioonid.

CYP1A2 substraadid

In vitro on kobimetiniib potentsiaalne CYP1A2 indutseerija, mistõttu selle toimel võib väheneda nimetatud ensüümi substraatide (nt teofüllüüni) kontsentratsioon. Selle leiu kliinilise tähtsuse hindamiseks ei ole kliinilisi koostoime uuringuid läbi viidud.

BCRP substraadid

In vitro on kobimetiniib mõõdukas BCRP (rinnavähi resistentsusvalgu) inhibiitor. Selle leiu hindamiseks ei ole kliinilisi koostoime uuringuid läbi viidud ning ei saa välistada soole BCRP kliiniliselt olulist inhibeerimist.

Muud vähivastased ravimid

Vemurafeniib

Puuduvad tõendid kliiniliselt oluliste ravimkoostoimete kohta kobimetiniibi ja vemurafeniibi vahel mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel ning seetõttu ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Kobimetiniibi toime ravimite transportsüsteemidele

In vitro uuringud näitavad, et kobimetiniib ei ole maksa transporterite OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1 substraat, kuid inhibeerib nõrgalt neid transportereid. Nende leidude kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Lapsed

Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon

Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal Cotellic'uga ja vähemalt kolm kuud pärast ravi lõppu kasutama kahte efektiivset rasestumisvastast meetodit, näiteks kondoomi või muud barjäärimeetodit (võimalusel koos spermitsiidiga).

Rasedus

Cotellic'u kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud embrüoletaalsust ning suurte veresoonte ja kolju väärarenguid lootel (vt lõik 5.3). Cotellic'ut tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral ning pärast ema vajaduste ja lootele kaasneva riski hoolikat hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas kobimetiniib eritub rinnapiima. Ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Cotellic'uga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed kobimetiniibi mõju kohta inimeste fertiilsusele. Loomadel ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud, kuid on täheldatud ebasoodsaid muutusi reproduktiivorganites (vt lõik 5.3). Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cotellic mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kliinilistes uuringutes on mõnedel kobimetiniibiga ravitud patsientidel kirjeldatud nägemishäireid (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega, kui esinevad nägemishäired või muud kõrvaltoimed, mis võivad seda mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Cotellic' u ja vemurafeniibi kombinatsiooni ohutust on hinnatud 247-l kaugelearenenud BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi patsiendil uuringus GO28141. Esimeste ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,6 kuud Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühmas ja 0,8 kuud platseebo ja vemurafeniibi rühmas.

Cotellic' u ja vemurafeniibi kombinatsiooni ohutust on hinnatud ka 129-l kaugelearenenud BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi patsiendil uuringus NO25395. Uuringu NO25395 ohutusandmed olid kooskõlas uuringus GO28141 täheldatuga.

Uuringus GO28141 olid kõige sagedamad kõrvaltoimeid ($> 20\%$), mida täheldati suurema esinemissagedusega Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas, kõhulahtisus, lööve, iiveldus, palavik, fototoksilisus, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine ja oksendamine. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($> 20\%$), mida täheldati suurema esinemissagedusega platseebo pluss vemurafeniibi rühmas, olid liigesevalu, alopeetsia ja hüperkeratoos. Väsimust täheldati mõlemas rühmas sarnase sagedusega.

Vemurafeniibiga läbi viidud raviga seotud kõikide kõrvaltoimete täieliku kirjelduse leiate vemurafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kõrvaltoimed põhinevad mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedada platseebokontrolliga III faasi uuringu (GO28141) tulemustel, mis hindas Cotellic' u ja vemurafeniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust võrreldes ainult vemurafeniibiga eelnevalt ravimata BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud (IIIc staadium) või metastaatilise melanoomiga (IV staadium) patsientidel.

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kobimetiniibi pluss vemurafeniibiga ravitud patsientide ohutusanalüüsil, kus järelkontrolli mediaanne kestus oli 11,2 kuud (vaheandmete kuupäev 19. september 2014).

Järgnevalt on MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi loetletud melanoomiga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on rühmitatud esinemissageduse klassifikatsiooni järgi:

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$

Väga harv $< 1/10\ 000$

Tabelis 3 on toodud kõrvaltoimed, mis loeti seotuks Cotellic' u kasutamisega. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Uuringus GO28141 kasutati toksilisuse hindamiseks üldisi toksilisuse kriteeriume (NCI-CTCAE v 4.0).

Tabel 3 Uuringus GO28141 Cotelllic'u ja vemurafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed[^]

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Basaalrakk-kartsinoom, naha lamerakk-kartsinoom**, keratoakantoom**	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Dehüdratatsioon, hüpofosfateemia, hüponatreemia, hüperglükeemia	
Silma kahjustused	Seroosne retinopaatia ^a , ähmane nägemine	Nägemise halvenemine	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon, verejooks*		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Pneumoniit	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, stomatiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Valgustundlikkus ^b , lööve, makulopapuloosne lööve, aknetaoline dermatiit, hüperkeratoos**, kihelus ^c , kuiv nahk ^c		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Rabdomüolüüs***
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, külmavärinad, perifeerne ödeem ^c		
Uuringud	Vere KFK aktiivsuse suurenemine, ALAT aktiivsuse suurenemine, ASAT aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine, vere ALP aktiivsuse suurenemine	Väljutusfraktsiooni langus, vere bilirubiinisalduse suurenemine	

[^] Vaheandmete kuupäev 19. september 2014

* Palun lugege lõiku pealkirjaga *Verejooks* „Valitud kõrvaltoimete kirjelduse“ all

** Palun lugege lõiku pealkirjaga *Naha lamerakk-kartsinoom, keratoakantoom ja hüperkeratoos* „Valitud kõrvaltoimete kirjelduse“ all.

*** Palun lugege lõiku pealkirjaga *Rabdomüolüüs* „Valitud kõrvaltoimete kirjelduse“ all.

^a Hõlmab nii korioretinopaatia kui võrkkesta irdumise juhtusid, mis viitavad seroossele retinopaatiale (vt lõik 4.4)

^b Kombineeritud termin hõlmab teateid fototoksilisuse, päikesepõletuse, solaarse dermatiidi, aktiinelastoosi kohta

^c Kõrvaltoimed, mis tuvastati kobimetiniibi monoteeraapia uuringus (ML29733; USA uuring). Nendest kõrvaltoimetest on siiski teatatud ka kobimetiniibi pluss vemurafeniibi kombinatsiooni puhul kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooks

Verejooksust on teatatud sagedamini Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühmas kui platseebo pluss vemurafeniibi rühmas (kõik tüübid ja raskusastmed: 13% vs. 7%). Esmakordse avaldumiseni kulunud aja mediaan oli Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühmas 6,1 kuud.

Enamik olid 1. või 2. raskusastme mittetõsised juhud. Enamik juhte taandus ilma Cotellic' u annust muutmata. Turuletulekujärgselt on teatatud suurtest verejooksudest (sealhulgas intrakraniaalsest ja seedetrakti verejooksust). Verejooksuohu võib suurenedada antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel ravida vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rabdomüolüüs

Rabdomüolüüsist on teatatud ka turuletulekujärgselt. Rabdomüolüüsi tunnused või sümptomid vajavad sobivat kliinilist hindamist ja ravi vastavalt näidustusele koos Cotellic' u annuse muutmise või ravi lõpetamisega sõltuvalt kõrvaltoime raskusest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Valgustundlikkus

Valgustundlikkust on täheldatud suurema esinemissagedusega Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühmas kui platseebo ja vemurafeniibi rühmas (47% vs. 35%). Enamik olid 1. või 2. raskusastme juhud; ≥ 3 . raskusastme juhtusid esines 4%-l patsientidest Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas vs. 0%-l platseebo ja vemurafeniibi rühmas.

≥ 3 . raskusastme juhtude tekkeni kulunud aja osas selged tendentsid puudusid. Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas esinenud ≥ 3 . raskusastme valgustundlikkuse raviks kasutati esmaseid paikseid ravimeid koos nii ravi katkestamisega kobimetiniibiga kui vemurafeniibiga (vt lõik 4.2).

Cotellic' u kasutamisel monoteeraapiana ei ole fototoksilisust täheldatud.

Naha lamerakk-kartsinoom, keratoakantoom ja hüperkeratoos

Naha lamerakk-kartsinoomi on kirjeldatud väiksema esinemissagedusega Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas kui platseebo ja vemurafeniibi rühmas (kõik raskusastmed: 3% vs. 13%). Keratoakantoomi on kirjeldatud väiksema esinemissagedusega Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas kui platseebo ja vemurafeniibi rühmas (kõik raskusastmed: 2% vs. 9%). Hüperkeratoosi on kirjeldatud väiksema esinemissagedusega Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas kui platseebo ja vemurafeniibi rühmas (kõik raskusastmed: 11% vs. 30%).

Seroosne retinopaatia

Cotellic' uga ravitud patsientidel on kirjeldatud seroosse retinopaatia juhtusid (vt lõik 4.4). Uute või süvenevate nägemishäiretega patsientidele on soovitatav teha oftalmoloogiline uuring. Seroosse retinopaatia korral tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Cotellic'ut saavatel patsientidel on kirjeldatud LVEF langust võrreldes ravielsega (vt lõik 4.4). Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni tuleb hinnata enne ravi alustamist ravielsete väärtuste saamiseks, seejärel pärast esimest ravikuud ja vähemalt iga 3 kuu järel või nagu kliiniliselt näidustatud kuni ravi lõpetamiseni. Kui tekib LVEF langus võrreldes ravielsega, tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed kõrvalekalded

Maksafunktsiooni laboratoorsed kõrvalekalded

Cotellic'u ja vemurafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud maksafunktsiooni laboratoorseid kõrvalekaldeid, eriti ALAT, ASAT ja ALP aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.4). Maksafunktsiooni laboratoorsed analüüsid tuleb teha enne kombinatsioonravi alustamist ning ravi ajal kord kuus või sagedamini, kui see on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.2).

Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Uuringus GO28141 täheldati vere KFK aktiivsuse asümptomaatilist suurenemist suurema esinemissagedusega Cotellic'u ja vemurafeniibi rühmas kui platseebo ja vemurafeniibi rühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Uuringu mõlemas ravirühmas täheldati ühte rabdomüolüüsi juhtu, millega kaasnes vere KFK aktiivsuse suurenemine.

Tabelis 4 on toodud kõikide raskusastmete ja 3. kuni 4. raskusaste maksafunktsiooni laboratoorsete kõrvalekallete ja kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise esinemissagedus.

Tabel 4 Maksafunktsiooni ja teised laboratoorsed kõrvalekalded, mida täheldati III faasi uuringus GO28141

Kirjeldatud laboratoorsete andmete muutused	Kobimetiniib ja vemurafeniib (n = 247) (%)		Platseebo ja vemurafeniib (n = 246) (%)	
	Kõik raskusastmed	Raskusastmed 3...4	Kõik raskusastmed	Raskusastmed 3...4
Maksafunktsiooni test				
ALP aktiivsuse suurenemine	69	7	55	3
ALAT aktiivsuse suurenemine	67	11	54	5
ASAT aktiivsuse suurenemine	71	7	43	2
GGT aktiivsuse suurenemine	62	20	59	17
Vere bilirubiinisalduse suurenemine	33	2	43	1
Teised laboratoorsed kõrvalekalded				
Vere KPK aktiivsuse suurenemine	70	12	14	< 1

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

III faasi uuringus, kus Cotellic'ut kasutati kombinatsioonis vemurafeniibiga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel (n = 247), olid 183 patsienti (74%) alla 65-aastased ja 44 patsienti (18%) 65...74-aastased, 16 (6%) 75...84-aastased ja 4 patsienti (2%) 85-aastased või

vanemad. Kõrvaltoimetega patsientide osakaal oli sarnane alla 65-aastaste ning 65-aastaste ja vanemate patsientide seas. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tekkisid suurema tõenäosusega tõsised kõrvaltoimed ja kobimetiniibravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed kui alla 65-aastastel.

Lapsed

Cotellic' u ohutus lastel ja noorukitel ei ole täielikult tõestatud. Cotellic' u ohutust hinnati mitmekeskuselises avatud annuse suurendamise uuringus 55-l soliidtuumoriga lapsel vanuses 2...17 aastat. Nendel patsientidel oli Cotellic' u ohutusprofiil kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega isikutel ei ole farmakokineetilist uuringut läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral annuse kohandamine vajalik. Cotellic' u kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel on saadud väga vähe andmeid. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb Cotellic' ut kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimeste osalusega kliinilistes uuringutes üleannustamise kogemus puudub. Üleannustamise kahtluse korral tuleb kobimetiniib ära jätta ning alustada toetavat ravi. Kobimetiniibil spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EE02

Toimemehhanism

Kobimetiniib on pöörduva toimega selektiivne allosteeriline suukaudselt manustatav inhibiitor, mis blokeerib mitogeeni-aktiveeritud proteiinkinaasi (MAPK) raja, toimides mitogeeni-aktiveeritud ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaasile (MEK) 1 ja MEK 2, mille tulemuseks on ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaaside (ERK) 1 ja ERK 2 fosforüülimise inhibeerimine. Seega blokeerib kobimetiniib MAPK raja poolt indutseeritud rakkude proliferatsiooni, inhibeerides MEK 1/2 signaaliülekanne sõlme.

Prekliinilistes mudelites näitas kobimetiniibi ja vemurafenibi kombinatsiooni samaaegne suunatud toime muteerunud BRAF V600 valkudele ja MEK valkudele melanoomirakkudes, et kahe ravimi kombinatsioon inhibeerib MAPK raja reaktivatsiooni MEK 1/2 kaudu, mille tulemuseks on rakusisesel signaaliülekanne tugevam inhibeerimine ja vähenenud kasvajakasvaja rakkude proliferatsioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Cotellic' u ja vemurafeniibi kombinatsiooni ohutuse kohta kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel on andmeid piiratud hulgal ja efektiivsuse andmed puuduvad. Mitte-naha maligne melanoomiga patsientide kohta andmed puuduvad.

Uuring GO28141 (coBRIM)

Uuring GO28141 on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis hindab Cotellic' u ja vemurafeniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust võrreldes vemurafeniibi ja platseeboga eelnevalt ravimata BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud (IIIc staadium) või metastaatilise melanoomiga (IV staadium) patsientidel.

Uuringusse GO28141 kaasati ainult patsiendid ECOG sooritusvõimega 0 ja 1. Patsiendid ECOG sooritusvõimega 2 või üle selle arvati uuringust välja.

Pärast BRAF V600 mutatsiooni kinnitamist cobas® 4800 BRAF V600 mutatsiooni testi abil randomiseeriti 495 eelnevalt ravimata mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise melanoomiga patsienti saama kas:

- platseebot üks kord ööpäevas iga 28-päevase ravitsükli 1.-21. päeval ja 960 mg vemurafeniibi kaks korda ööpäevas 1. kuni 28. päeval või
- 60 mg Cotellic' ut üks kord ööpäevas iga 28-päevase ravitsükli 1. kuni 21. päeval ja 960 mg vemurafeniibi kaks korda ööpäevas 1. kuni 28. päeval.

Esmane tulemusnäitaja oli uurija (*investigator*, INV) hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS), objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), uurija hinnatud ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR) ja sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility*, IRF) poolt hinnatud PFS.

Põhilised ravieelsed andmed olid järgmised: 58% patsientidest olid meessoost, vanuse mediaan oli 55 aastat (vahemik 23...88 aastat), 60%-l oli M1c staadiumi metastaatiline melanoom ning LDH taseme suurenemisega patsientide osakaal kobimetiniibi ja vemurafeniibi rühmas oli 46,3% ja platseebo ja vemurafeniibi rühmas 43,0%.

Uuring GO28141 olid 89 patsienti (18,1%) 65...74-aastased, 38 patsienti (7,7%) 75...84-aastased ja 5 patsienti (1,0%) 85-aastased ja vanemad.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5 Efektiivsuse tulemused uuringust GO28141 (coBRIM)

	Cotellic ja vemurafeniib N = 247	Platseebo ja vemurafeniib N = 248
Esmane tulemusnäitaja^{a, f}		
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Mediaan (kuud) (95% CI)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Põhilised teised tulemusnäitajad^{a, f}		
Üldine elulemus (OS)^g		
Mediaan (kuud) (95% CI)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,70 (95% CI: 0,55; 0,90) (p-väärtus = 0,0050 ^e)	
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
ORR-i 95% CI ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
ORR-i erinevus % (95% CI) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Parim üldine ravivastus		
Täielik ravivastus	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Osaline ravivastus	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabiilne haigus	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Ravivastuse kestus (DoR)		
DoR mediaan (kuud)	13	9,2
Mediaani 95% CI	(11,1; 16,6)	(7,5; 12,8)

NE = mittehinnatav

^a Hinnatud ja kinnitatud uurija (INV) poolt, kasutades RECIST v1.1

^b Geograafilise piirkonna ja metastaaside klassifikatsiooni (haiguse staadiumi) järgi stratifitseeritud analüüs

^c Kasutades Clopper-Pearsoni meetodit

^d Kasutades Hauck-Andersoni meetodit

^e OS-i p-väärtus (0,0050) ületas eelnevalt kindlaksmääratud piirväärtust (p-väärtus < 0,0499)

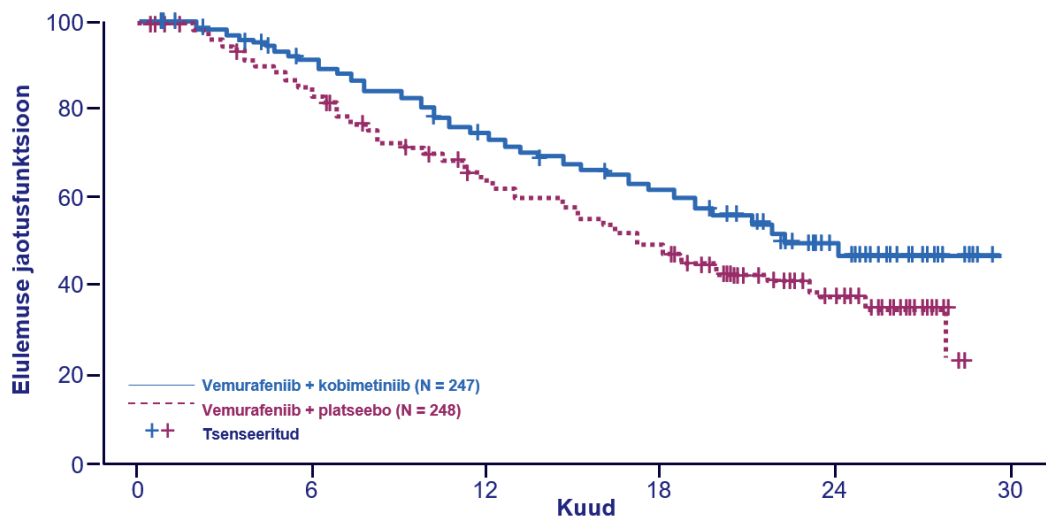
^f Uuendatud PFS-i analüüsi ja teiste tulemusnäitajate (ORR, BOR ja DoR) vaheandmete kuupäev on 16. jaanuar 2015. Järelkontrolli mediaan oli 14,2 kuud.

^g Lõpliku OS-i analüüsi andmete kuupäev on 28. august 2015 ja järelkontrolli mediaan oli 18,5 kuud.

Uuringu GO28141 esmane analüüs viidi läbi 2014. a 9. mai vaheandmetega. Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühma määratud patsientidel täheldati esmase tulemusnäitaja (uurija hinnatud PFS) olulist paranemist võrreldes platseebo ja vemurafeniibi rühmaga (HR 0,51 (0,39; 0,68); p-väärtus < 0,0001). Uurija hinnatud PFS-i mediaanne väärtus oli 9,9 kuud Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas vs. 6,2 kuud platseebo ja vemurafeniibi rühmas. Sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud PFS-i mediaanne väärtus oli 11,3 kuud Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas vs. 6,0 kuud platseebo ja vemurafeniibi rühmas (HR 0,60 (0,45; 0,79); p-väärtus = 0,0003). Objektiivse ravivastuse määr (ORR) Cotellic' u ja vemurafeniibi rühmas oli 67,6% vs. 44,8% platseebo ja vemurafeniibi rühmas. ORR-i erinevus oli 22,9% (p-väärtus < 0,0001).

Uuringu GO28141 lõplik üldise elulemuse analüüs viidi läbi 2015. a 28. augusti vaheandmetega. Üldise elulemuse olulist paranemist täheldati Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühma määratud patsientidel platseebo pluss vemurafeniibi rühmaga võrreldes (joonis 1). Üldise elulemuse 1 aasta (75%) ja 2 aasta (48%) näitajad olid Cotellic' u pluss vemurafeniibi rühmas suuremad kui platseebo pluss vemurafeniibi rühmas (vastavalt 64% ja 38%).

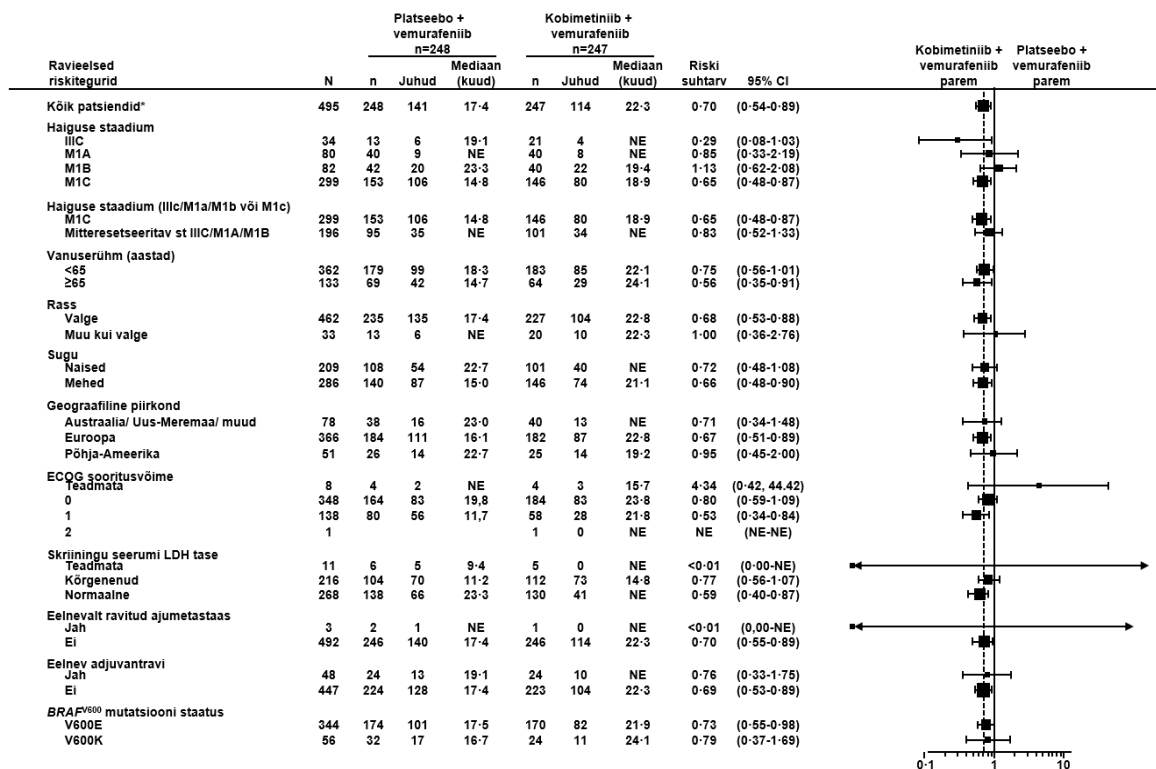
Joonis 1 Lõpliku üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad – ravikavatsuslik populatsioon (andmete kuupäev: 28. august 2015)



Ohustatud patsientide arv

Vemurafeniib + kobimetiniib	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14
Vemurafeniib + platseebo	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11

Joonis 2 Alarühmade lõpliku elulemuse analüüsi riskitiheduste suhete diagramm (Forest plot) – ravikavatsuslik populatsioon (andmete kuupäev: 28. august 2015)



Patsiendi kirjeldatud üldise tervises seisundi / tervisega seotud elukvaliteedi mõõtmiseks kasutati EORTC elukvaliteedi küsimustikku (QLQ-C30). Kõikde funktsioneerimise domeenide skoorid ja enamik sümptomeid (söögiisu kaotus, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, hingeldus, valu, väsimus) näitasid, et keskmine muutus võrreldes ravieelsega oli sarnane kahes ravirühmas ning kliiniliselt olulist muutust (kõikide skooride muutus võrreldes ravieelsega oli ≤ 10 punkti) ei esinenud.

Uuring NO25395 (BRIM7)

Cotellic' u efektiivsust hinnati Ib faasi uuringus NO25395, mille eesmärk oli hinnata vemurafeniibile lisatud Cotellic' u ohutust, talutavust, farmakokineetikat ja efektiivsust BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse (kindlaks määratud cobas[®] 4800 BRAF V600 mutatsiooni testi abil) mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel.

Selles uuringus raviti 129 patsienti Cotellic' u ja vemurafeniibiga: 63 ei olnud varem BRAF inhibiitoriga (BRAFi) ravi saanud ja 66 patsiendi haigus oli eelneva vemurafeniibiga ravi ajal progresseerunud. 63-st varem BRAFi-ravi mittesaanud patsiendist 20 patsienti olid eelnevalt saanud kaugelearenenud melanoomi süsteemset ravi, mis enamasti (80%) oli immunoteraapia.

BRAFi-ravi mittesaanud populatsiooni kohta uuringust NO25395 saadud tulemused olid üldiselt kooskõlas uuringust GO28141 saadud tulemustega. Varem BRAFi-ravi mittesaanud patsiendid (n = 63) saavutasid 87% objektiivse ravivastuse määra, sealhulgas täieliku ravivastuse saavutas 16% patsientidest. Ravivastuse kestuse mediaan oli 14,3 kuud. PFS-i mediaan varem BRAFi-ravi mittesaanud patsientidel oli 13,8 kuud keskmise järelkontrolli ajaga 20,6 kuud.

Patsientide seas, kelle haigus oli vemurafeniibravi ajal progresseerunud (n = 66), oli objektiivse ravivastuse määr 15%. Ravivastuse kestuse mediaan oli 6,8 kuud. PFS-i mediaan vemurafeniibiga ravi ajal progresseerunud haigusega patsientidel oli 2,8 kuud (järelkontrolli mediaanne kestus 8,1 kuud).

Patsientide seas, kes ei olnud varem BRAF inhibiitoriga ravi saanud, oli üldise elulemuse mediaan 28,5 kuud (95% CI 23,3...34,6). BRAF inhibiitoriga ravi ajal progresseerunud haigusega patsientide seas oli üldise elulemuse mediaan 8,4 kuud (95% CI 6,7...11,1).

Lapsed

Cotellic' u ohutuse, efektiivsuse ja farmakokineetika hindamiseks viidi lastel (< 18-aastased, n = 55) läbi I/II faasi mitmekeskuseline avatud annuse suurendamise uuring. Uuringus osalesid soliidtuumoriga lapsed, kelle kasvajas esines teadaolev või võimalik RAS/RAF/MEK/ERK raja aktivatsioon, mille puhul on tõestatud standardravi ebaefektiivsus või talumatus või mille puhul ei eksisteeri kuratiivseid standardravi võimalusi. Patsiendid said ravi kuni 60 mg Cotellic' uga suukaudselt üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli päeval 1...21. Üldine ravivastuse määr oli väike ja saavutati ainult 2 osalist ravivastust (3,6%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 60 mg suukaudset manustamist vähahaigetele oli kobimetiniibi imendumise kiirus mõõdukas; T_{max} -i mediaan oli 2,4 tundi. Keskmised tasakaaluseisundi C_{max} ja AUC_{0-24} väärtused olid vastavalt 273 ng/ml ja 4340 ng.h/ml. Keskmise ravimi kuhjumine tasakaalukontsentratsiooni seisundis oli ligikaudu 2,4-kordne. Annusevahemikus ~3,5 mg...100 mg on kobimetiniibil lineaarne farmakokineetika.

Tervetel isikutel oli kobimetiniibi absoluutne biosaadavus 45,9% (95% CI: 39,7%; 53,1%). Tervete isikutega läbi viidud massitasakaalu uuring näitas kobimetiniibi ulatuslikku metabolismi ja eritumist roojaga. Imendunud fraktsioon oli ligikaudu 88%, mis näitab suurt imendumist ja esmast maksapassaazi.

Tervetel isikutel ei muutu täis kõhuga (suure rasvasisaldusega eine) manustamisel kobimetiniibi farmakokineetika tühja kõhuga manustamisega võrreldes. Kuna toit ei muuda kobimetiniibi farmakokineetikat, võib seda manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

In vitro on kobimetiniibi seonduvus inimese plasmavalkudega 94,8%. Eelistatud seondumist inimese erütrotsüütidega ei täheldatud (vere/plasma suhe 0,93).

Tervetel isikutel, kellele manustati 2 mg intravenoosne annus, oli jaotusruumala 1050 l. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli vähihaigetel näiline jaotusruumala 806 l.

In vitro on kobimetiniib P-gp substraat. Transport läbi hematoentsefaalbarjääri on teadmata.

Biotransformatsioon

Oksüdatsioon CYP3A ja glükuronisatsioon UGT2B7 vahendusel näivad olevat põhilised kobimetiniibi metabolismi rajad. Kobimentiniib on plasmavalkude peamine aine. Plasmas ei täheldatud oksüdatiivseid metaboliite enam kui 10% ulatuses kogu ringlevast radioaktiivsusest ega inimesele spetsiifilisi metaboliite. Muutumatu kujul ravimi eritumine rooja ja uriiniga moodustas vastavalt 6,6% ja 1,6% manustatud annusest, mis näitab, et kobimetiniib põhiliselt metaboliseerub ning eritumine neerude kaudu on minimaalne. *In vitro* andmed näitavad, et kobimetiniib ei ole OAT1, OAT3 või OCT2 inhibiitor.

Eritumine

Kobimetiniibi ja selle metaboliite iseloomustati massitasakaalu uuringus tervetel isikutel. Keskmiselt 94% annusest eritus 17 päeva jooksul. Kobimetiniib metaboliseerus ulatuslikult ja eritus roojaga.

Pärast kobimetiniibi 2 mg annuse veenisest manustamist oli keskmine plasma kliirens (CL) 10,7 l/h. Vähihaigetel oli keskmine ilmne CL pärast 60 mg suukaudset manustamist 13,8 l/h. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast kobimetiniibi suukaudset manustamist oli 43,6 tundi (vahemik: 23,1...69,6 tundi). Seetõttu võib kobimetiniibi täielikuks eemaldamiseks süsteemsest vereringest kuluda kuni 2 nädalat pärast ravi lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud sugu, rass, etniline kuuluvus, ravieelne ECOG, kerge ja mõõdukas neerukahjustus kobimetiniibi farmakokineetikat. Ravieelne vanus ja ravieelne kehakaal leiti olevat statistiliselt olulised kaasmuutujad vastavalt kobimetiniibi kliirensile ja jaotusruumalale. Samas sensitiivsusanalüüs näitas, et kumbki nendest kaasmuutujatest ei mõjutanud statistiliselt olulisel määral tasakaaluseisundi kontsentratsiooni.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 210 naist ja 277 meest, puudub sool mõju kobimetiniibi kineetikale.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 133 65-aastast või vanemat patsienti, ei olnud vanusel mõju kobimetiniibi kineetikale.

Neerukahjustus

Prekliiniliste andmete ja inimese massitasakaalu uuringu põhjal kobimetiniibi põhiliselt metaboliseerub ja eritumine neerude kaudu on minimaalne. Neerukahjustusega patsientidel ei ole nõuetekohast farmakokineetilist uuringut läbi viidud.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis kasutas 151-lt kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens (CRCL) 60...< 90 ml/min), 48-lt mõõduka neerukahjustusega (CRCL 30...< 60 ml/min) ja

286-lt normaalse neerufunktsiooniga (CRCL ≥ 90 ml/min) patsiendilt saadud andmeid, näitas, et kreatiini kliirensil puudus oluline mõju kobimetiniibi kontsentratsioonile. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjuta kerge kuni mõõdukas neerukahjustus kobimetiniibi ekspositsiooni. Cotellic'u kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel on saadud väga vähe andmeid.

Maksakahjustus

Kobimetiniibi farmakokineetikat hinnati 6-l kerge maksakahjustusega isikul (Child Pugh A), 6-l mõõduka maksakahjustusega isikul (Child Pugh B), 6-l raske maksakahjustusega isikul (Child Pugh C) ja 10-l tervel isikul. Pärast üksikannuse manustamist olid kerge või mõõduka maksakahjustusega isikutel kobimetiniibi süsteemse koguekspositsiooni väärtused sarnased võrreldes tervete isikutega, samal ajal kui raske maksakahjustusega isikutel olid kobimetiniibi ekspositsiooni väärtused väiksemad ($AUC_{0-\infty}$ geomeetriline keskmine suhe 0,69 võrreldes tervete isikutega), mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Seondumata kobimetiniibi ekspositsiooni väärtused olid sarnased kerge ja mõõduka maksakahjustuse ning normaalse maksafunktsiooniga isikutel, samal ajal kui raske maksakahjustusega isikutel täheldati ekspositsiooni väärtuste ligikaudu 2-kordset suurenemist (vt lõik 4.2).

Lapsed

Maksimaalne talutav annus (*maximum tolerated dose*, MTD) vähiga lastel oli tablettide ja suspensiooni ravimvormi puhul vastavalt 0,8 mg/kg ööpäevas ja 1,0 mg/kg ööpäevas. Geomeetrised keskmised (CV%) tasakaaluseisundi ekspositsiooni väärtused lastel kinnitatud MTD 1,0 mg/kg ööpäevas (suspensioon) puhul olid $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5%) ja $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.h/ml (87,0%), mis on ligikaudu 50% väiksemad kui täiskasvanutel, kes said 60 mg annust üks kord ööpäevas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kobimetiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud. Kobimetiniibiga teostatud standardsed genotoksilisuse uuringud olid negatiivsed.

Loomadel ei ole kobimetiniibiga spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Toksilisuse uuringutes täheldati degeneratiivseid muutusi reproduktiivkudedes, sealhulgas kollaskeha ja seemnepõiekeses, munandimanuste ja tupe epiteelirakkude (rottidel) ning munandimanuste epiteelirakkude (koertel) apoptoosi/nekroosi suurenemist. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

Tiinetele rottidele manustatuna põhjustas kobimetiniib embrüoletaalsust ning loote suurte veresoonte ja kolju väärengute teket süsteemse kontsentratsiooni väärtuste puhul, mis olid sarnased inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatuga.

In vivo ei ole hinnatud kobimetiniibi ja vemurafeniibi kombinatsiooni kardiovaskulaarset ohutust. *In vitro* põhjustas kobimetiniib mõõdukat hERG ioonkanalite inhibeerimist ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]); see väärtus on ligikaudu 18 korda suurem 60 mg manustamisel saavutatavast maksimaalsest plasmakontsentratsioonist (C_{max}) (seondumata $C_{max} = 14$ ng/ml [0,03 μM]).

Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel tuvastati üldiselt pöörduvaid degeneratiivseid muutusi luuüdis, seedetraktis, nahas, tüümuses, neerupealistes, maksas, põrnas, lümfisõlmedes, neerudes, südames, munasarjades ja tupes plasma kontsentratsiooni väärtuste juures, mis olid madalamad kliiniliselt toimivatest väärtustest. Annust limiteerivaks toksilisuseks olid nahahaavandid, pinnaeksudaadid ja akantoos rottidel ning söögitoru krooniline aktiivne põletik ja degeneratsioon koertel, mis oli seotud erineva raskusega gastroenteropaatiaga.

Korduvtoksilisuse uuringus noortel rottidel olid kobimetiniibi süsteemse kontsentratsiooni väärtused 2...11 korda suuremad 10. postnataalsel päeval kui 38. postnataalsel päeval, mil väärtused olid sarnased täiskasvanud rottidel täheldatuga. Noortel rottidel viis kobimetiniibi manustamine sarnaste muutuste tekkeni, mida täheldati olulistest toksilisuse uuringutes täiskasvanud loomadel, milleks olid

pöörduvad degeneratiivsed muutused tüümuses ja maksas, põrna ja kilpnäärme/kõrvalkilpnäärme kaalu vähenemine, fosforisisalduse, bilirubiinisalduse ja erütrotsüütide massi suurenemine ning triglütseriidide sisalduse vähenemine. Surma põhjustas noortel loomadel annus (3 mg/kg), mis ei põhjustanud surma täiskasvanud loomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PVDC blister, mis sisaldab 21 tabletti. Üks pakend sisaldab 63 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1048/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cotellic 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kobimetiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kobimetiniibhemifumaraati koguses, mis vastab 20 mg kobimetiniibile.

3. ABIAINED

Tabletid sisaldavad laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

63 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1048/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

cotellic

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cotellic 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kobimetiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cotellic 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid kobimetiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cotellic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cotellic'u võtmist
3. Kuidas Cotellic'ut võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cotellic'ut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cotellic ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Cotellic

Cotellic on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena kobimetiniibi.

Milleks Cotellic'ut kasutatakse

Cotellic'ut kasutatakse täiskasvanud patsientidel melanoomiks nimetatud nahavähi raviks, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mida ei saa eemaldada operatsiooni teel.

- Seda kasutatakse koos teise vähivastase ravimiga, mida nimetatakse vemurafeniibiks.
- Seda võib kasutada ainult patsientidel, kelle vähil on muutus (mutatsioon) „BRAF“-valgus. Enne ravi alustamist testib arst teid selle mutatsiooni suhtes. See muutus võib viia melanoomi tekkeni.

Kuidas Cotellic toimib

Cotellic'u toime on suunatud „MEK“-valgule, mis on tähtis vähirakkude kasvu ohjamiseks. Kui Cotellic'ut kasutatakse kombinatsioonis vemurafeniibiga (mis on suunatud muutunud „BRAF“-valgu vastu), aeglustab see veelgi või peatab vähi kasvu.

2. Mida on vaja teada enne Cotellic'u võtmist

Cotellic'ut ei tohi võtta

- kui olete kobimetiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Cotellic'u võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cotellic'u võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- Verejooks

Cotellic võib põhjustada tõsist verejooksu, eriti aju- või maoverejooksu (vt ka „Tõsine verejooks“ lõigus 4). Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib ebatavaline verejooks või mõni järgmistest sümptomitest: peavalud, pearinglus, nõrkustunne, vere esinemine väljaheites või must väljaheide ja veriokse.

- Silmaprobleemid

Cotellic võib põhjustada silmaprobleeme (vt ka „Silma- (nägemis-) probleemid“ lõigus 4). Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal järgmised sümptomid: ähmane nägemine, moondunud nägemine, osaliselt puuduv nägemine või mis tahes muud nägemise muutused. Kui teil tekivad Cotellic’u võtmise ajal uued või süvenevad nägemisprobleemid, peab arst tegema teile silmade uuringu.

- Südameprobleemid

Cotellic võib vähendada vere hulka, mida süda on võimeline pumpama (vt ka „Südameprobleemid“ lõigus 4). Arst teeb enne ravi ja ravi ajal Cotellic’uga teile uuringud, et kontrollida, kui hästi suudab teie süda verd pumbata. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui te tunnete südamepekslemist, südameklõppimist või ebakorrapärasid südametegevust või kui teil tekib pearinglus, peapööritus, hingeldus, väsimus või jalgade turse.

- Maksaprobleemid

Cotellic võib ravi ajal põhjustada teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Arst teeb teile testid maksaensüümide aktiivsuse ja maksatalitluse kontrollimiseks.

- Lihaspõõleemid

Cotellic võib põhjustada peamiselt lihastes, südames ja ajus leidva ensüümi kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist. See võib olla lihaskahjustuse (rabortmüolüüsi) ilminguks (vt ka „Lihaspõõleemid“ lõigus 4). Arst teeb vereanalüüsid selle kontrollimiseks. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: lihasvalud, lihasspasmid, nõrkus, tume või punast värvi uriin.

- Kõhulahtisus

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib kõhulahtisus. Raskekujuline kõhulahtisus võib põhjustada vedelikukaotust (dehüdratsioon). Järgige oma arsti juhiseid selle kohta, mida teha kõhulahtisuse ennetamiseks või ravimiseks.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei ole Cotellic’ut soovitatav kasutada. Cotellic’u ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel inimestel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Cotellic

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik seetõttu, et Cotellic võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Cotellic’u toimet.

Pidage enne Cotellic’u võtmist nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

Ravim	Ravimi kasutamise eesmärk
itrakonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin, vorikonasool, rifampitsiin, posakonasool, flukonasool, mikonasool	teatud seen- ja bakteriaalsete infektsioonide raviks
ritonaviir, kobitsistaat, lopinaviir, delavirdiin, amprenaviir, fosamprenaviir	HIV-infektsiooni raviks
telapreiviir	C-hepatiidi raviks
nefasodoon	depressiooni raviks
amiodaroon	südame rütmihäirete raviks
diltiaseem, verapamiil	kõrgvererõhu raviks
imatiniib	vähi raviks
karbamasepiin, fenütoiin	krampide raviks
liht-naistepuna	taimne depressiooniravim, mis on saadaval ilma arsti retseptita.

Cotellic koos toidu ja joogiga

Hoiduge Cotellic'u võtmisest koos greibimahlagaga, sest selle toimel võib suureneda Cotellic'u sisaldus teie veres.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Cotellic'ut ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal – kuigi rasedatel ei ole Cotellic'u toimeid uuritud, võib see püsivalt kahjustada veel sündimata last (sünnidefektid).
- Kui te rasestute Cotellic'uga ravi saamise ajal või 3 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist, teavitage sellest otsekohe oma arsti.
- Ei ole teada, kas Cotellic eritub rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga, arutab arst teiega Cotellic'u võtmisest saadavat kasu ja sellega seotud riske.

Rasestumisvastane kaitse

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt kolm kuud pärast ravi lõppu kasutama kahte tõhusat rasestumisvastast meetodit, näiteks kondoomi või muud barjäärimeetodit (võimalusel koos spermitsiidiga). Pidage nõu oma arstiga, milline on teile sobivaim rasestumisvastane meetod.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cotellic võib mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Kui teil esineb probleeme nägemisega või muid probleeme, mis võivad seda võimet mõjutada (nt kui tunnete pearinglust või väsimust), hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Cotellic sisaldab laktoosi ja naatriumi

Tabletid sisaldavad laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cotellic'ut võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit tuleb võtta

Soovitatav annus on 3 tabletti (kokku 60 mg) üks kord ööpäevas.

- Võtke tablette iga päev 21 päeva jooksul (seda nimetatakse „raviperioodiks“).
- Pärast 21 päeva möödumist ärge võtke Cotellic'u tablette 7 päeva jooksul. 7-päevase ravipausi ajal peate jätkama vemurafenibi võtmist vastavalt arsti juhistele.
- Pärast 7-päevast ravipausi alustage järgmist 21-päevast Cotellic'u raviperioodi.
- Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst ravimi annust vähendada, ravi ajutiselt või püsivalt lõpetada. Võtke Cotellic'ut alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud.

Ravimi võtmine

- Neelake tabletid tervelt koos veega.
- Cotellic'ut võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te oksendate

Kui te oksendate pärast Cotellic'u võtmist, ärge võtke samal päeval Cotellic'u lisaannust. Jätkake Cotellic'u võtmist nagu tavaliselt järgmisel päeval.

Kui te võtate Cotellic'ut rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Cotellic'ut rohkem kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Võtke ravimi pakend ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Cotellic'ut võtta

- Kui järgmise annuseni on aega üle 12 tunni, võtke unustatud annus sisse niipea, kui see meelde tuleb.
- Kui järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Cotellic'u võtmise

Tähtis on jätkata Cotellic'u võtmist senikaua, kui arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst ravimi annust vähendada, ravi ajutiselt või püsivalt lõpetada.

Palun lugege ka Cotellic'uga kooskasutatava vemurafeniibi pakendi infolehte.

Tõsised kõrvaltoimed

Teavitage otsekohe oma arsti, kui te märkate järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid või kui need ravi ajal süvenevad.

Tõsine verejooks (sage: võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

Cotellic võib põhjustada tõsist verejooksu, eriti aju- või maoverejooksu. Sõltuvalt verejooksu piirkonnast võivad sümptomid olla järgmised:

- peavalud, pearinglus või nõrkus;
- veriokse;
- kõhuvalu;
- punast või musta värvi väljaheide.

Silma- (nägemis-) probleemid (väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Cotellic võib põhjustada silmaprobleeme. Mõned nendest silmaprobleemidest võivad tekkida „seroosse retinopaatia“ (vedeliku kogunemine silma võrkkesta alla) tagajärjel. Seroosse retinopaatia sümptomid on järgmised:

- ähmane nägemine;
- moondunud nägemine;
- osaliselt puuduv nägemine;
- mis tahes muud nägemise muutused.

Südameprobleemid (sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

Cotellic võib vähendada vere hulka, mida süda on võimeline pumpama. Sümptomid võivad olla järgmised:

- pearinglus;
- peapööritus;
- hingeldus;
- väsimus;
- südamepekslemine, südamekloppimine või ebakorrapärane südametegevus;
- jalgade turse.

Lihasprobleemid (aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

Cotellid võib põhjustada lihaskoe lagunemist (rabortmüolüüsi), mille sümptomid võivad olla järgmised:

- lihasvalud;
- lihasspasmid ja nõrkus;
- tume või punast värvi uriin.

Kõhulahtisus (väga sage: võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Kui teil tekib kõhulahtisus, teavitage sellest otsekohe oma arsti ja järgige arsti juhiseid kõhulahtisuse ennetamise või ravi kohta.

Muud kõrvaltoimed

Õelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes;
- nahalööve;
- iiveldus;
- palavik;
- külmavärinad;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (seda näitavad vereanalüüsid);
- kreatiinfosfokinaasiga seotud kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes; see on ensüüm, mida leidub peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes;
- oksendamine;
- nahalööve – tasapinnaline muutunud värvusega ala või ümbritsevast kõrgem muhk nagu akne;
- kõrge vererõhk;
- aneemia (väike vere punaliblede arv);
- verejooks;
- naha ebanormaalne paksenemine;
- turse, mis haarab tavaliselt jalgu (perifeerne turse);
- sügelev või kuiv nahk;
- valu või haavandid suus, limaskestade põletik (stomatiit).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- teatud nahavähi tüübid, näiteks basaalkrak-kartsinoom, naha lamerakk-kartsinoom ja keratoakantoom;
- dehüdratsioon ehk vedelikukaotus, kui organismis ei ole piisavalt vedelikku;
- fosfaadi- või naatriumisisalduse vähenemine (seda näitavad vereanalüüsid);
- veresuhkru taseme suurenemine (seda näitavad vereanalüüsid);
- maksapigmenti (nimetatakse „bilirubiiniks“) sisalduse suurenemine veres. Nähtudeks on naha või silmavalgete kollasus;
- põletik kopsudes, mis võib põhjustada hingamisraskust ja olla eluohtlik (nimetatakse „pneumoniidiks“).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cotellic'ut säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cotellic sisaldab

- Toimeaine on kobimetiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kobimetiniibhemifumaraati koguses, mis vastab 20 mg kobimetiniibile.
- Teised koostisosad on (vt lõik 2 „Cotellic sisaldab laktoosi ja naatriumi“):
 - laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat tableti tuumas ning
 - polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool ja talk tableti kattes.

Kuidas Cotellic välja näeb ja pakendi sisu

Cotellic õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimeürikk „COB“. Saadaval on üks pakendi suurus: 63 tabletti (kolm 21 tabletiga blistril).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.