

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 04 октября 2018 г.
№ N017339

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Котеллик

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, что позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

Торговое название

Котеллик

Международное непатентованное название

Кобиметиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - кобиметиниба гемифумарат 22,20 мг (эквивалентно кобиметиниба 20,00 мг),

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат,

оболочка: спирт поливиниловый, титана диоксид E171, макрогол/ПЭГ 3350, тальк

Описание

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с маркировкой «СОВ» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Ингибиторы протеинкиназы. Кобиметиниб.
Код АТХ L01XE38

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После перорального приема кобиметиниба в дозе 60 мг у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается умеренная скорость всасывания с медианой времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) 2,4 часа. Средние показатели C_{max} в равновесном состоянии и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24}) составляют 273 нг/мл и 4340 нг*час/мл, соответственно. Среднее значение коэффициента накопления в равновесном состоянии примерно в 2.4 раза больше.

В области доз от 10 мг до 100 мг кобиметиниб имеет линейную фармакокинетику.

Абсолютная биодоступность кобиметиниба составляет 45.9 %. Кобиметиниб интенсивно метаболизируется и выводится через кишечник. Степень всасывания составляет приблизительно 88 %, что указывает на высокий уровень абсорбции и метаболизма с эффектом первого прохождения.

При одновременном приеме с богатой жирами пищей по сравнению с приемом после воздержания от приёма пищи фармакокинетика кобиметиниба не изменилась. Поскольку питание не изменяет фармакокинетику кобиметиниба, он может приниматься независимо от приемов пищи.

Распределение

До 94,8 % кобиметиниба связывается с белками плазмы. Предпочтительного связывания с эритроцитами не наблюдалось (соотношение кровь-плазма 0,93).

Объем распределения после введения внутривенной дозы 2 мг составлял 1050 литров. По данным популяционного фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения у онкологических больных составляет 806 литров.

Кобиметиниб является субстратом Р-гликопротеина. Данные о прохождении препарата через гематоэнцефалический барьер отсутствуют.

Метаболизм

Кобиметиниб метаболизируется преимущественно путем окисления за счет CYP3A и глюкуронизации за счет UGT2B7. Кобиметиниб является основным веществом, выявляемым в плазме крови. Доля окисленных метаболитов в плазме крови составляет не более 10 % от общего числа, при этом специфических для человека метаболитов не выявлено. Доля неизмененного препарата в кале и моче составляет 6,6 % и 1,6 % от

введенной дозы, соответственно, что указывает на то, что кобиметиниб преимущественно подвергается метаболизму и в незначительном количестве выводится почками. Кобиметиниб не является ингибитором органического анионного переносчика-1 (ОАП1), ОАП3 или органического катионного переносчика-2 (ОКП2).

Выведение

В среднем, 94 % принятой дозы элиминируется в течение 17 дней. Кобиметиниб интенсивно метаболизируется и выводится через кишечник. Средний кажущийся КП после перорального приема кобиметиниба в дозе 60 мг составляет 13,8 л/ч.

Средний период полувыведения кобиметиниба после перорального приема составляет 43,6 часов (от 23,1 до 69,6 часов). Таким образом, для полного выведения кобиметиниба из системного кровотока после прекращения лечения может понадобиться до 2 недель

Фармакокинетика у специальных групп пациентов

Пол, раса, этническая принадлежность, исходная оценка по шкале Восточной объединённой онкологической группы (ECOG), а также наличие легкого и умеренного нарушения функции почек не влияют на фармакокинетику кобиметиниба. Статистически значимыми ковариатами для клиренса и объема распределения кобиметиниба являются возраст и масса тела, соответственно. Однако, согласно результатам анализа чувствительности, ни одна из этих ковариат не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию в равновесном состоянии.

Пол

Пол не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба.

Пожилые пациенты

Возраст не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба.

Нарушение функции почек

Кобиметиниб преимущественно подвергается метаболизму с минимальным выведением почками. Специальные исследования фармакокинетики кобиметиниба у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

Нарушение функции почек от легкой до средней степени не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба. Информация о применении препарата Котеллик пациентами с тяжелым нарушением функции почек ограничена.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени по сравнению со здоровыми лицами системная экспозиция после применения однократной дозы кобиметиниба была сходной. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени отмечались более низкие экспозиции кобиметиниба (среднее геометрическое соотношение $AUC_{0-\infty}$ составляет 0,69 по сравнению со здоровыми лицами), которые не рассматриваются в качестве клинически значимых. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени по сравнению со здоровыми лицами

экспозиции несвязанного кобиметиниба были сравнимыми, тогда как у пациентов с тяжелым нарушением функции печени эти экспозиции были приблизительно в 2 раза выше.

Дети

Исследования фармакокинетики кобиметиниба у детей не проводились.

Фармакодинамика

Котеллик – пероральный высокоселективный аллостерический ингибитор, который блокирует путь митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), направленно действуя на митоген-активируемые внеклеточные сигнал-регулируемые киназы MEK 1 и MEK 2, что приводит к ингибированию пролиферации внеклеточных сигнал-регулируемых киназ ERK 1 и ERK 2. Таким образом, кобиметиниб подавляет пролиферацию клеток, индуцируемую путем MAPK, посредством ингибирования сигнального узла MEK1/2.

Доказано, что комбинация кобиметиниба с вемурафенибом, благодаря одновременному направленному действию на белки с мутацией BRAF V600 и белки MEK в опухолевых клетках, ингибирует реактивацию пути MAPK через MEK1/2, что приводит к более выраженному подавлению внутриклеточной передачи сигналов и снижению пролиферации опухолевых клеток.

Показания к применению

- в комбинации с вемурафенибом для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAFV600

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Котеллик должна проводиться только под руководством и контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Перед началом терапии препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом должен быть проведен валидированный тест на наличие мутации BRAF V600.

Дозирование

Рекомендованная доза препарата Котеллик составляет 60 мг (3 таблетки по 20 мг) один раз в сутки. Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи.

Препарат Котеллик необходимо принимать 28-дневными циклами. Каждая доза препарата Котеллик состоит из 3-х таблеток по 20 мг (60 мг), которые необходимо принимать один раз в день в течение 21 следующего один за другим дня (с 1 по 21 день). После этого следует семидневный перерыв (с 22 по 28 день). Каждый последующий цикл терапии необходимо начинать по прошествии 7-дневного перерыва в лечении.

Информацию о дозировании вемурафениба можно получить в инструкции по медицинскому применению препарата.

Длительность терапии

Терапия препаратом должна продолжаться до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

Дозы, принятые с опозданием, пропущенные дозы

Если прием дозы был пропущен, препарат можно принять в том случае, если до приема следующей дозы осталось 12 и более часов, с целью сохранения схемы лечения с приемом один раз в сутки.

Рвота

В случае возникновения рвоты после приема препарата не следует принимать дополнительную дозу в тот же день, а следует продолжить лечение согласно назначенной схеме на следующий день.

Коррекция дозы

Изменение дозы препарата Котеллик должно основываться на оценке лечащим врачом безопасности и переносимости препарата на индивидуальной основе. Изменение дозы препарата Котеллик не зависит от изменения дозы вемурафениба.

Если пропуск дозы связан с появлением токсичности, пропущенные дозы не следует восполнять. После снижения дозы препарата в дальнейшем не следует вновь повышать дозу.

Таблица 1 содержит общие рекомендации по коррекции дозы препарата Котеллик.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Котеллик

Степень (СТС-АЕ) *	Рекомендованная доза препарата Котеллик
Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Без снижения дозы, сохраняя дозу 60 мг 1 раз в сутки (3 таблетки)
Степень 2 (непереносимая) или степень 3/4	
1-е проявление	Прерывание лечения до \leq 1-й степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 40 мг один раз в сутки (2 таблетки)
2-е проявление	Прерывание лечения до \leq 1-й степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 20 мг один раз в сутки (1 таблетка)
3-е проявление	Рассмотреть возможность полного прекращения лечения.

* Классификация тяжести нежелательных явлений в соответствии с Общими критериями токсичности нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.0 (СТС-АЕ)

Рекомендации по коррекции дозы при развитии кровотечений

Кровотечения степени 4 или кровоизлияние в мозг: лечение должно быть прервано. При развитии кровотечений, напрямую связанных с приемом препарата, терапия должна быть прекращена.

Кровотечения степени 3: на время оценки события лечение препаратом Котеллик следует прервать, чтобы избежать потенциального усугубления события. Данных об эффективности коррекции дозы препарата при развитии кровотечений нет. При рассмотрении вопроса о возобновлении

лечения препаратом Котеллик решение следует принимать с учетом клинических показаний. При наличии показаний на период прерывания терапии препаратом Котеллик лечение вемурафенибом может быть продолжено.

Рекомендации по коррекции дозы при развитии дисфункции левого желудочка

В случае если нежелательные реакции со стороны сердца связаны с лечением препаратом и после временного прерывания лечения не произошло улучшения, следует рассмотреть необходимость полного прекращения лечения препаратом Котеллик.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Котеллик у пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по сравнению с исходным показателем

Пациент	Значение ФВЛЖ	Рекомендованная коррекция дозы препарата Котеллик	Значение ФВЛЖ после перерыва в лечении	Рекомендованная суточная доза препарата Котеллик
Отсутствие симптомов	≥ 50 % (или 40-49 % и снижение < 10 % абсолютного показателя от исходного уровня)	Продолжить лечение в текущей дозе	нет данных	нет данных
	< 40 % (или 40-49 % и снижение ≥ 10 % показателя от исходного уровня)			
Наличие симптомов	-	Прерывание лечения на 4 недели	Без симптомов и снижение < 10 % абсолютного показателя от исходного уровня	1-е проявление: 40 мг 2-е проявление: 20 мг 3-е проявление: полное прекращение терапии
			Без симптомов и < 40 % (или снижение ≥ 10 % абсолютного показателя от исходного уровня)	Полное прекращение терапии
			Без симптомов и < 40 % (или снижение ≥ 10 % абсолютного показателя от исходного уровня)	Полное прекращение терапии
			С симптомами, независимо от ФВЛЖ	Полное прекращение терапии

При изменении дозы препарата Котеллик лечение вемурафенибом может быть продолжено при наличии клинических показаний.

Рекомендации по коррекции дозы препарата при рабдомиолизе и повышении уровня креатинфосфокиназы (КФК)

Рабдомиолиз или симптоматическое повышение уровня КФК

В случае если рабдомиолиз или симптоматическое повышение КФК не разрешаются в течение 4 недель лечение препаратом следует прекратить. Если тяжесть симптомов в течение 4 недель снижается хотя бы на одну степень, при наличии показаний прием препарата можно возобновить в дозе, уменьшенной на 20 мг. Пациентов следует тщательно наблюдать. При изменении дозы препарата Котеллик лечение вемурафенибом может быть продолжено.

Бессимптомное повышение уровня КФК

Степень 4: лечение препаратом Котеллик следует прервать. В случае если в течение 4 недель после прерывания лечения уровень КФК не восстанавливается до степени ≤ 3 терапию препаратом следует отменить.

В случае если в течение 4 недель после прерывания лечения уровень КФК восстанавливается до степени ≤ 3 терапию препаратом Котеллик, при наличии клинических показаний, можно возобновить в дозе, уменьшенной на 20 мг, продолжая тщательное наблюдение за пациентом. При изменении дозы препарата Котеллик лечение вемурафенибом может быть продолжено.

Степень ≤ 3 : после разрешения симптомов рабдомиолиза в коррекции дозы препарата необходимости нет.

Рекомендации по коррекции дозы препарата Котеллик при его применении в комбинации с вемурафенибом

Отклонения лабораторных показателей функции печени

В случае отклонений лабораторных показателей функции печени 1-й и 2-й степени тяжести лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом следует продолжить в назначенной дозе.

Степень 3: следует продолжить лечение препаратом Котеллик в назначенной дозе. Доза вемурафениба может быть снижена в соответствии с клиническими показаниями.

Степень 4: лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом следует прервать. Если отклонения лабораторных показателей функции печени уменьшились до ≤ 1 -й степени тяжести в течение 4 недель, применение препарата Котеллик следует возобновить в дозе, сниженной на 20 мг, применение вемурафениба следует возобновить в соответствии с клиническими показаниями согласно кратким характеристикам вемурафениба.

Лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом следует прекратить, если отклонения лабораторных показателей функции печени не уменьшились до ≤ 1 -й степени тяжести в течение 4 недель или отклонения лабораторных показателей функции печени 4 степени тяжести возобновляются после первоначального улучшения.

Фотосенсибилизация

Ведение пациентов с фотосенсибилизацией \leq 2-й степени тяжести (переносимой) должно включать поддерживающую терапию.

В случае развития фотосенсибилизации 2-й степени (непереносимой) или \geq 3-й степени лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом необходимо прервать до уменьшения тяжести симптомов до \leq 1-й степени. Лечение может быть возобновлено без изменения дозы препарата Котеллик. Дозу вемурафениба по клиническим показаниям необходимо снизить согласно инструкции по медицинскому применению вемурафениба.

Сыпь

Сыпь может возникать как на фоне лечения препаратом Котеллик, так и вемурафенибом. При развитии сыпи лечение препаратом Котеллик и/или вемурафенибом может быть временно прервано и/или возможно снижение дозы одного из препаратов или обоих препаратов по клиническим показаниям.

Сыпь степени \leq 2 (переносимая): поддерживающее лечение, терапия препаратом Котеллик может быть продолжена без изменения дозы.

Сыпь степени 2 (непереносимая) или степени \geq 3:

- угревидная сыпь: необходимо следовать общим рекомендациям по коррекции дозы препарата Котеллик, представленным в Таблице 1. Терапия вемурафенибом при коррекции дозы препарата Котеллик может быть продолжена при наличии клинических показаний.
- неугревидная или макулопапулезная сыпь: терапия препаратом Котеллик может быть продолжена без коррекции дозы (по клиническим показаниям). Терапия вемурафенибом может быть прервана и/или снижена его доза.

Удлинение интервала QT

Если в период проведения лечения интервал QTc превышает 500 мсек, необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы вемурафениба. Коррекция дозы препарата Котеллик при его применении в комбинации с вемурафенибом не требуется.

Особые категории пациентов

Пожилые пациенты

Для пациентов возрастной группы \geq 65 лет коррекция дозы препарата Котеллик не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Данные о применении препарата Котеллик у пациентов с тяжелым нарушением функции почек минимальны, поэтому влияние препарата на функцию почек у данной категории пациентов исключать нельзя. Препарат Котеллик следует использовать с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не рекомендуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени концентрация несвязанного кобиметиниба в плазме может быть повышена по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом могут отмечаться отклонения лабораторных показателей, поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с любой степенью печеночной недостаточности.

Пациенты неевропеоидной расы

Безопасность и эффективность препарата Котеллик у пациентов неевропеоидной расы не установлены.

Побочные действия

Табличный перечень нежелательных реакций

Ниже перечислены НЛР, наблюдавшиеся у пациентов с меланомой, в разрезе системно-органных классов (по классификации MedDRA), частоты и степени тяжести. Для классификации частоты использовались следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1'000$), очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Котеллик в комбинации с вемурафенибом в исследовании GO28141[^]

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		базальноклеточный рак, кожная плоскоклеточная карцинома**, кератоакантома**	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		обезвоживание, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипергликемия	
Нарушения со стороны органа зрения	серозная ретинопатия ^a , снижение остроты зрения	расстройство зрения	
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления, кровотечение*		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		пневмонит	

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, тошнота, рвота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Фотосенсибилизация ^b , сыпь, макуло-папулезная сыпь, акнеiformный дерматит, гиперкератоз**		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Рабдомиолиз***
Общие расстройства и нарушения в месте введения	пирексия, озноб		
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности креатинфосфокиназы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности гаммаглутамил-транспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы	снижение фракции выброса, повышение концентрации билирубина	

[^] Дата окончания сбора данных: 19.09.2014.

* См. параграф *Кровотечения* в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

** См. параграф *Кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома и гиперкератоз* в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

*** См. параграф *Рабдомиолиз* в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций»

^a включая явления хориоретинопатии и отслоения сетчатки, как показатель серозной ретинопатии

^b включает реакции фотосенсибилизации, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечения

Кровотечения чаще наблюдались у пациентов, получавших комбинацию препарата Котеллик с вемурафенибом, по сравнению с пациентами, получавшими только вемурафениб. Медиана времени до первого события составляла 6.1 месяца.

Большая часть явлений относились к 1-й или 2-й степени и не были серьезными. Большинство событий разрешалось без коррекции дозы препарата. В пострегистрационный период сообщалось о случаях обширных кровотечений (включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения в ЖКТ). Риск кровотечений повышен при одновременном применении антиагрегационной и антикоагуляционной терапии. При развитии кровотечений следует применить соответствующее лечение.

Рабдомиолиз

В пострегистрационный период сообщалось о случаях рабдомиолиза. Признаки или симптомы рабдомиолиза требуют соответствующей клинической оценки и лечения, а также модификации дозы препарата Котеллик или прекращения терапии в зависимости от тяжести побочной реакции.

Фотосенсибилизация

Реакции фотосенсибилизации наблюдались чаще при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом по сравнению монотерапией вемурафенибом. Большинство случаев были 1-й или 2-й степени тяжести, явления ≥ 3 -й степени возникали у 4 % пациентов, получавших Котеллик в комбинации с вемурафенибом.

Какой-либо закономерности во времени до возникновения явлений ≥ 3 -й степени не наблюдалось. При развитии явлений фотосенсибилизации ≥ 3 -й степени у пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, проводили преимущественно местную терапию в сочетании с прерыванием терапии обоими препаратами.

При назначении препарата в режиме монотерапии признаков фототоксичности не наблюдалось.

Кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома и гиперкератоз

При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом, по сравнению с монотерапией вемурафенибом, реже наблюдались следующие нежелательные явления: кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома, гиперкератоз.

Серозная ретинопатия

У пациентов, получавших препарат Котеллик, отмечались случаи серозной ретинопатии. Пациентам, у которых впервые возникли или усилились нарушения зрения, рекомендовано пройти офтальмологическое обследование. Ведение пациентов с серозной ретинопатией включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

Дисфункция левого желудочка

У пациентов, получавших препарат Котеллик, отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) относительно исходного показателя. ФВЛЖ необходимо оценивать перед началом лечения для определения исходных значений, затем через месяц лечения и, как минимум, каждые 3 месяца или по клиническим показаниям до прекращения лечения. Ведение пациентов со снижением ФВЛЖ относительно исходного уровня включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

Отклонения лабораторных показателей

Отклонения лабораторных показателей функции печени

У пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, отмечались отклонения лабораторных показателей функции печени, особенно, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Лабораторные показатели функции печени необходимо оценивать перед началом комбинированного лечения, ежемесячно во время лечения или чаще (при наличии клинических показаний).

Повышение активности КФК

Бессимптомное повышение активности КФК крови чаще встречалось при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом по сравнению с монотерапией вемурафенибом. Случаи рабдомиолиза с одновременным повышением активности КФК крови отмечены как при монотерапии, так и при комбинированном лечении препаратом Котеллик с вемурафенибом.

Противопоказания

- гиперчувствительность к кобиметинибу или к какому-либо из вспомогательных ингредиентов препарата
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A

Кобиметиниб метаболизируется с участием изофермента CYP3A. У здоровых лиц в присутствии мощного ингибитора изофермента CYP3A (итраконазола) AUC кобиметиниба увеличивается приблизительно в 7 раз. Существует вероятность, что магнитуа взаимодействия у пациентов будет ниже.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A: следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A при лечении кобиметинибом. Примеры мощных ингибиторов изофермента CYP3A включают, но не ограничиваются ритонавиром, кобициклатом, теллапревиром, лопинавиром, итраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, позаконазолом, нефазодоном и грейпфрутовым соком. Если одновременного применения с мощным ингибитором изофермента CYP3A нельзя избежать, следует тщательно следить за безопасностью пациентов. В случае кратковременного (≤ 7 дней) применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A следует рассмотреть возможность приостановки лечения кобиметинибом во время применения такого ингибитора.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A: следует соблюдать осторожность при применении кобиметиниба одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Примеры умеренных ингибиторов изофермента CYP3A включают, но не ограничиваются амиодароном, эритромицином, флуконазолом, миконазолом, дилтиаземом, верапамилом, делавирдином, ампренавиром, фосампренавиром, иматинибом. При

одновременном применении кобиметиниба с умеренным ингибитором изофермента CYP3A следует тщательно следить за безопасностью пациентов.

Слабые ингибиторы изофермента CYP3A: кобиметиниб можно применять одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A без коррекции дозы.

Индукторы изофермента CYP3A

Одновременное применение кобиметиниба с мощным индуктором изофермента CYP3A не оценивалось, однако вероятно снижение экспозиции кобиметиниба. Таким образом, одновременного применения умеренных и мощных индукторов изофермента CYP3A (например, карбамазепин, рифампицин, фенитоин и зверобой продырявленный) следует избегать. Необходимо рассмотреть возможность применения препаратов, с отсутствующей или минимальной индукцией изофермента CYP3A, в качестве альтернативы. Эффективность может быть снижена, поскольку существует вероятность значительного уменьшения концентрации кобиметиниба при одновременном применении с умеренными и мощными индукторами изофермента CYP3A.

Ингибиторы Р-гликопротеина

Кобиметиниб является субстратом Р-гликопротеина. При одновременном применении с ингибиторами Р-гликопротеина, такими как циклоспорин и верапамил, существует вероятность повышения концентрации кобиметиниба в плазме крови.

Влияние кобиметиниба на сопутствующие лекарственные препараты

Субстраты изоферментов CYP3A и CYP2D6

В присутствии кобиметиниба концентрации мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A) и декстрометорфана (чувствительного субстрата CYP2D6) в плазме крови не менялись.

Субстраты изофермента CYP1A2

Кобиметиниб является потенциальным индуктором изофермента CYP1A2, таким образом, вероятно снижение экспозиции субстратов данного фермента, например, теофиллина.

Субстраты BCRP (breast cancer resistance protein - белок устойчивости рака молочной железы)

Кобиметиниб является умеренным ингибитором BCRP. Клиническая значимость ингибирования интестинального BCRP не может быть исключена.

Другие противоопухолевые препараты

Вемурафениб

У пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой не отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий между препаратом Котеллик и вемурафенибом, таким образом, коррекция дозы не рекомендуется.

Влияние кобиметиниба на транспортные системы лекарственных препаратов

Кобиметиниб не является субстратом транспортных белков OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, являясь слабым ингибитором этих транспортных белков. Клиническая значимость этих данных не изучена.

Особые указания

Перед началом терапии препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом должен быть проведен валидированный тест на наличие мутации BRAF V600.

Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с прогрессирующим заболеванием, которые ранее применяли ингибитор BRAF

Данные по применению препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с прогрессирующим заболеванием, которые ранее применяли ингибитор BRAF, ограничены. Согласно таким данным эффективность комбинации у таких пациентов будет ниже. Таким образом, следует рассмотреть альтернативные способы лечения перед применением комбинации в данной группе пациентов, которые ранее применяли ингибитор BRAF. Последовательность лечения после прогрессирования заболевания при применении ингибитора BRAF не установлена.

Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с метастазами в головной мозг

Оценки безопасности и эффективности лечения препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с метастатической меланомой (при наличии BRAF V600 мутации) с метастазами в головной мозг не проводилось. Интракраниальная активность кобиметиниба на данный момент неизвестна.

Кровотечения

На фоне применения препарата зарегистрированы случаи кровотечений, в том числе обширные.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с дополнительными факторами риска развития кровотечений (метастазы в головной мозг) и/или пациентам, одновременно принимающим препараты, повышающие риск кровотечений (в том числе антиагреганты или антикоагулянты).

Серозная ретинопатия

У пациентов, получавших ингибиторы MEK, включая Котеллик, наблюдались случаи серозной ретинопатии (скопление жидкости в пределах слоев сетчатки). Большинство явлений включали хориоретинопатию или отслоение сетчатки.

Медиана времени до первого появления серозной ретинопатии составляет 1 месяц (диапазон 0-9 месяцев). Большинство явлений разрешились или их тяжесть уменьшилась до бессимптомного течения 1-й степени после прерывания лечения или снижения дозы.

Необходимо проводить оценку новых симптомов или усиления расстройства зрения у пациентов при каждом визите. Пациентам, у

которых впервые возникли или усилились расстройства зрения, рекомендовано пройти офтальмологическое обследование. В случае диагностики серозной ретинопатии следует приостановить лечение препаратом Котеллик до облегчения тяжести зрительных симптомов до \leq 1-й степени. Ведение пациентов с серозной ретинопатией включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

Дисфункция левого желудочка

У пациентов, получающих Котеллик, отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) относительно исходного показателя. Медиана времени до первого возникновения явлений составляет 4 месяца (1-13 месяцев).

ФВЛЖ необходимо оценивать перед началом лечения для определения исходных значений, затем через месяц лечения и, как минимум, каждые 3 месяца или по клиническим показаниям до прекращения лечения. Ведение пациентов со снижением ФВЛЖ относительно исходного уровня включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

У всех пациентов, которым было возобновлено лечение препаратом Котеллик в более низкой дозе, необходимо проводить измерение ФВЛЖ по возможности через 2 недели, 4 недели, 10 недель и 16 недель, а затем по клиническим показаниям.

Влияние терапии препаратом Котеллик на пациентов с исходным значением ФВЛЖ ниже нижней границы нормы (НГН) или ниже 50 % не изучалось.

Отклонения лабораторных показателей функции печени

При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом, а также при монотерапии вемурафенибом, могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени.

У пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, отмечались отклонения лабораторных показателей функции печени, особенно АЛТ, АСТ и ЩФ.

Отклонения показателей функции печени необходимо оценивать по результатам лабораторных исследований перед началом комбинированного лечения, ежемесячно во время лечения или чаще при наличии клинических показаний.

Ведение пациентов с отклонениями лабораторных показателей функции печени 3-й степени тяжести включает прерывание лечения или снижение дозы вемурафениба. Ведение пациентов с отклонениями лабораторных показателей функции печени 4-й степени тяжести включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии как препаратом Котеллик, так и вемурафенибом.

Рабдомиолиз и повышение активности КФК

У пациентов, получавших препарат Котеллик, наблюдались случаи развития рабдомиолиза. При развитии рабдомиолиза лечение препаратом Котеллик следует прервать и мониторировать уровень КФК и другие симптомы до их полного разрешения. В зависимости от степени тяжести

рабдомиолиза может потребоваться снижение дозы или прекращение лечения.

У пациентов, получавших Котеллик с вемурафенибом, наблюдалось повышение уровня КФК степени 3 и 4, в том числе бессимптомное. Медиана времени до первого повышения уровня КФК степени 3 или 4 составила 16 дней (от 11 дней до 10 месяцев); среднее время до полного разрешения симптомов составило 16 дней (от 2 дней до 15 месяцев).

До начала лечения следует измерить уровень КФК и креатинина в сыворотке крови, задокументировать исходные значения, а затем ежемесячно контролировать во время лечения или при наличии показаний. При повышении уровня КФК в сыворотке крови необходимо обследовать пациента для выявления симптомов рабдомиолиза или других причин. В зависимости от тяжести симптомов или степени повышения КФК может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или прекращение лечения.

Диарея

У пациентов, получавших лечение препаратом Котеллик, были отмечены случаи развития тяжелой диареи и диареи ≥ 3 -й степени тяжести. Ведение пациентов с диареей включает в себя применение противодиарейных средств и поддерживающую терапию. При диарее ≥ 3 -й степени тяжести, возникшей, несмотря на применение поддерживающей терапии, следует приостановить лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом до тех пор, пока не будет отмечено снижение тяжести явления до ≤ 1 -й степени. При возобновлении диареи ≥ 3 -й степени тяжести необходимо снизить дозу препарата Котеллик и вемурафениба.

Ингибиторы СУР3А

Следует избегать одновременного применения препарата Котеллик с мощными ингибиторами изофермента СУР3А. Следует соблюдать осторожность при применении кобиметиниба одновременно с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А. Если одновременного применения с мощным или умеренным ингибитором изофермента СУР3А нельзя избежать, следует тщательно следить за безопасностью пациентов, а также при необходимости снижать дозу согласно рекомендациям, представленным в Таблице 1.

Удлинение интервала QT

Если в период проведения лечения интервал QTc превышает 500 мсек, следуйте рекомендациям по коррекции дозы вемурафениба, содержащимся в кратких характеристиках вемурафениба.

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения препаратом Котеллик, а также в течение как минимум трех месяцев после прекращения терапии, рекомендуется использовать два эффективных метода контрацепции (например, презерватив или другой барьерный метод, при возможности, со спермицидом).

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Котеллик оказывает минимальное влияние на способность к вождению или управлению механизмами. У пациентов, получавших препарат Котеллик, были зарегистрированы случаи расстройства зрения. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от вождения автомобиля или управления механизмами, если у них имеются нарушения зрения или другие побочные эффекты, способные повлиять на способность к выполнению упомянутых действий.

Передозировка

Случаев передозировки не отмечалось. В случае подозрения на передозировку следует отменить препарат и назначить поддерживающую терапию. Известного антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 21 таблетке помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилдихлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года
Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, Basel 4070 Switzerland

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Упаковщик

Делфарм Милано С.р.л., Сеграте, Италия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, ул. Луганского, 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com