

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

Cotellic 20 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje kobimetinífbiumhemifumarát v množstve zodpovedajúcom 20 mg kobimetinibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 36 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 6,6 mm, s označením „COB“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Cotellic je indikovaný na použitie v kombinácii s vemurafenibom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom má začať a viesť len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začiatkom tejto liečby sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť melanómový nádor s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Cotellicu je 60 mg (tri 20 mg tablety) jedenkrát denne.

Cotellic sa užíva v 28-dňovom cykle. Každá dávka pozostáva z troch 20 mg tabliet (60 mg) a má sa užívať jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní (1. až 21. deň - obdobie liečby); po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka v liečbe (22. až 28. deň - prestávka v liečbe). Každý následný cyklus liečby Cotellicom sa má začať po uplynutí 7-dňovej prestávky v liečbe.

Informácie o dávkovaní vemurafenibu si prečítajte, prosím, v SPC vemurafenibu.

### *Dĺžka trvania liečby*

Liečba Cotellicom má pokračovať, pokiaľ sa nezistí, že pre pacienta už viac nie je prospešná, alebo do vzniku neprijateľnej toxicity (pozri tabuľku 1 uvedenú nižšie).

### *Vynechané dávky*

Ak sa dávka vynechá, môže sa užiť do 12 hodín pred užitím ďalšej dávky, aby sa zachovalo dávkovanie jedenkrát denne.

### *Vracanie*

V prípade, že pacient po podaní Cotellicu vracia, nemá užiť dodatočnú dávku v ten deň a liečba má pokračovať tak, ako bola predpísaná, nasledujúci deň.

### *Všeobecné úpravy dávky*

Rozhodnutie, či znížiť dávku jedného alebo oboch liekov, má predpisujúci lekár urobiť na základe zhodnotenia bezpečnosti alebo znášateľnosti liečby u jednotlivého pacienta. Úprava dávky Cotellicu je nezávislá od úpravy dávky vemurafenibu.

Ak sa dávky vynechajú kvôli toxicite, tieto dávky sa nemajú nahrádzať. Keď sa už raz dávka zníži, neskôr sa nemá zvyšovať.

Nasledujúca tabuľka 1 poskytuje všeobecné odporúčania na úpravu dávky Cotellicu.

### **Tabuľka 1 Odporúčané úpravy dávky Cotellicu**

<b>Stupeň závažnosti (CTC-AE)*</b>	<b>Odporúčaná dávka Cotellicu</b>
<b>1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)</b>	Žiadne zníženie dávky. Pokračujte v podávaní Cotellicu v dávke 60 mg jedenkrát denne (3 tablety)
<b>2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3./4. stupeň</b>	
1. výskyt	Prerušte liečbu až do úpravy stavu na ≤ 1. stupeň, znovu začnite liečbu dávkou 40 mg jedenkrát denne (2 tablety)
2. výskyt	Prerušte liečbu až do úpravy stavu na ≤ 1. stupeň, znovu začnite liečbu dávkou 20 mg jedenkrát denne (1 tableta)
3. výskyt	Zvážte trvalé ukončenie liečby

\*Intenzita klinických nežiaducich udalostí je odstupňovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE), verzia 4.0

### Odporúčanie na úpravu dávky pri krvácaní

Príhody 4. stupňa alebo cerebrálne krvácanie: Liečba Cotellicom sa má prerušiť. Liečba Cotellicom sa má natrvalo ukončiť pri príhodách krvácania pripisovaných Cotellicu.

Príhody 3. stupňa: Liečba Cotellicom sa má prerušiť počas posudzovania liečby, aby sa zabránilo akémukoľvek potenciálnemu zhoršeniu príhody. K dispozícii nie sú údaje o účinnosti úpravy dávky Cotellicu pri príhodách krvácania. Pri zvažovaní opätovného začatia liečby Cotellicom sa má uplatniť klinické posúdenie. Keď sa liečba Cotellicom preruší, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať, ak je to klinicky indikované.

Odporúčanie na úpravu dávky pri dysfunkcii ľavej komory

Má sa zväžiť trvalé ukončenie liečby Cotellicom, ak sa kardiálne príznaky prisudzujú Cotellicu a nezlepšia sa po dočasnom prerušení liečby.

**Tabuľka 2 Odporúčané úpravy dávky Cotellicu u pacientov s poklesom hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) v porovnaní s východiskovou hodnotou**

Pacient	Hodnota EFLK	Odporúčaná úprava dávky Cotellicu	Hodnota EFLK po prestávke v liečbe	Odporúčaná denná dávka Cotellicu
Asymptomatický	≥ 50 % (alebo 40 - 49 % a < 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Pokračujte v podávaní aktuálnej dávky	N/A	N/A
	< 40 % (alebo 40 - 49 % a ≥ 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Prerušte liečbu na 2 týždne	< 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou	1. výskyt: 40 mg
				2. výskyt: 20 mg
				3. výskyt: trvalé ukončenie liečby
< 40 % (alebo ≥ 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Trvalé ukončenie liečby			
Symptomatický	N/A	Prerušte liečbu na 4 týždne	Asymptomatický a < 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou	1. výskyt: 40 mg
				2. výskyt: 20 mg
				3. výskyt: trvalé ukončenie liečby
			Asymptomatický a < 40 % (alebo ≥ 10 % absolútny pokles v porovnaní s východiskovou hodnotou)	Trvalé ukončenie liečby
Symptomatický bez ohľadu na hodnotu EFLK	Trvalé ukončenie liečby			

N/A = neaplikovateľné

Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v liečbe vemurafenibom sa môže pokračovať, ak je to klinicky indikované.

### Odporúčanie na úpravu dávky pri rabdomyolýze a vzostupe hladiny kreatínfosfokinázy (CPK)

#### *Rabdomyolýza alebo symptomatické vzostupy hladiny CPK*

Liečba Cotellicom sa má prerušiť. Ak sa rabdomyolýza alebo symptomatické vzostupy hladiny CPK nezmiernia v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa má natrvalo ukončiť. Ak sa závažnosť zmierni aspoň o jeden stupeň v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa môže znovu začať v dávke zníženej o 20 mg, ak je to klinicky indikované. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní. Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať.

#### *Asymptomatické vzostupy hladiny CPK*

4. stupeň: Liečba Cotellicom sa má prerušiť. Ak sa vzostupy hladiny CPK nezmiernia na  $\leq 3$ . stupeň v priebehu 4. týždňov po prerušení podávania Cotellicu, liečba Cotellicom sa má natrvalo ukončiť. Ak dôjde k zmierneniu na  $\leq 3$ . stupeň v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa môže znovu začať v dávke zníženej o 20 mg, ak je to klinicky indikované a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní. Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať.

$\leq 3$ . stupeň: Po vylúčení rabdomyolýzy nie je potrebné upraviť dávkovanie Cotellicu.

### Odporúčanie na úpravu dávky Cotellicu, keď sa používa s vemurafenibom

#### *Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene*

Pri abnormálnych výsledkoch laboratórnych vyšetrení pečene 1. a 2. stupňa sa má pokračovať v podávaní predpísanej dávky Cotellicu a vemurafenibu.

3. stupeň: Má sa pokračovať v podávaní predpísanej dávky Cotellicu. Dávka vemurafenibu sa môže znížiť, ak je to klinicky vhodné. Prečítajte si, prosím, SPC pre liek obsahujúci vemurafenib.

#### 4. stupeň:

Liečba Cotellicom a liečba vemurafenibom sa má prerušiť. Ak sa abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení upravujú na  $\leq 1$ . stupeň v priebehu 4 týždňov, liečba Cotellicom sa má znovu začať v dávke zníženej o 20 mg a vemurafenibom v klinicky vhodnej dávke určenej podľa príslušného SPC.

Ak sa abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene neupravujú na  $\leq 1$ . stupeň v priebehu 4 týždňov alebo ak sa po úvodnom zlepšení znovu vyskytnú abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení 4. stupňa, liečba Cotellicom a liečba vemurafenibom sa má ukončiť.

#### *Fotosenzitivita*

Fotosenzitivita  $\leq 2$ . stupňa (tolerovateľného) sa má zvládnuť pomocou podpornej starostlivosti.

Fotosenzitivita 2. stupňa (netolerovateľného) alebo  $\geq 3$ . stupňa: Liečba Cotellicom a vemurafenibom sa má prerušiť až do úpravy stavu na  $\leq 1$ . stupeň. Liečba sa môže znovu začať bez zmeny dávky Cotellicu. Dávka vemurafenibu sa má znížiť tak, ako je to klinicky vhodné, ďalšie informácie si prečítajte, prosím, v príslušnom SPC.

#### *Vyrážka*

Vyrážka ako nežiaduca udalosť sa môžu vyskytnúť buď pri liečbe Cotellicom, alebo vemurafenibom. Podávanie Cotellicu a/alebo vemurafenibu sa môže buď dočasne prerušiť, a/alebo sa môže znížiť jeho dávka, ak je to klinicky indikované. Okrem toho:

Vyrážka  $\leq 2$ . stupňa (tolerovateľného) sa má zvládnuť pomocou podpornej starostlivosti. V podávaní Cotellicu sa môže pokračovať bez úpravy dávky.

Akneiformná vyrážka 2. stupňa (netolerovateľného) alebo  $\geq 3$ . stupňa: Treba sa riadiť všeobecnými odporúčaniami na úpravu dávky Cotellicu uvedenými v tabuľke 1. Keď sa liečba Cotellicom upravuje, v podávaní vemurafenibu sa môže pokračovať (ak je to klinicky indikované).

Iná ako akneiformná vyrážka alebo makulopapulózna vyrážka 2. stupňa (netolerovateľného) alebo  $\geq 3$ . stupňa: V podávaní Cotellicu sa môže pokračovať bez úpravy dávky, ak je to klinicky indikované. Podávanie vemurafenibu sa môže buď dočasne prerušiť, a/alebo sa môže znížiť jeho dávka, ďalšie informácie si prečítajte, prosím, v príslušnom SPC.

#### *Predĺženie QT*

Ak počas liečby hodnota QTc presiahne 500 ms, úpravy dávky vemurafenibu si pozrite, prosím, v SPC vemurafenibu (pozri časť 4.2). Úprava dávky Cotellicu nie je potrebná, keď sa užíva v kombinácii s vemurafenibom.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii sú minimálne údaje o použití Cotellicu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, preto nie je možné vylúčiť jej vplyv. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má Cotellic používať obozretne.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča úprava dávky. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšené hladiny plazmatickej koncentrácie uvoľneného kobimetinibu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časť 5.2). Pri používaní Cotellicu sa môžu objaviť zmeny výsledkov laboratórnych vyšetrení pečene, a preto sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene rôzneho stupňa závažnosti používať obozretne (pozri časť 4.4)

##### *Pacienti nebelošského pôvodu*

Bezpečnosť a účinnosť Cotellicu u pacientov nebelošského pôvodu neboli stanovené.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Cotellicu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Cotellic je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť nádor s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF.

##### Cotellic v kombinácii s vemurafenibom u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF

K dispozícii sú obmedzené údaje o užívaní kombinácie Cotellic a vemurafenib u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. Tieto údaje ukazujú, že u týchto pacientov bude účinnosť uvedenej kombinácie nižšia (pozri časť 5.1). Z tohto dôvodu sa v tejto populácii predtým liečenej inhibítorom BRAF majú zvažovať iné možnosti liečby pred začatím liečby uvedenou kombináciou. Poradie, v ktorom by sa mali podávať liečby po progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF, nebolo stanovené.

##### Cotellic v kombinácii s vemurafenibom u pacientov s metastázami v mozgu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie Cotellic a vemurafenib sa nehodnotili u pacientov s melanómom s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF, ktorý metastázoval do mozgu. Intrakraniálna aktivita kobimetinibu v súčasnosti nie je známa (pozri časti 5.1 a 5.2).

##### Krvácanie

Môžu sa vyskytnúť príhody krvácania, vrátane závažných príhod krvácania (pozri časť 4.8).

Obozretnosť je potrebná u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi krvácania, napríklad s metastázami v mozgu a/alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (vrátane antiagregačnej alebo antikoagulačnej liečby). Liečba pri krvácaní pozri, prosím, časť 4.2.

##### Serózna retinopatia

U pacientov liečených inhibítormi MEK vrátane Cotellicu sa pozorovala serózna retinopatia (kumulácia tekutiny vo vrstvách sietnice) (pozri časť 4.8). Väčšina udalostí bola hlásená ako chorioretinopatia alebo odlúpenie sietnice.

Medián času do prvého objavenia sa seróznej retinopatie bol 1 mesiac (rozmedzie 0 - 9 mesiacov). Väčšina udalostí pozorovaných v klinických skúškach odznela alebo sa zmiernila na asymptomatický 1. stupeň po prerušení podávania dávky alebo po jej znížení.

Pacienti majú byť na každej návšteve vyšetrení so zameraním sa na príznaky novovzniknutých alebo zhoršujúcich sa porúch zraku. Ak sa zistia príznaky novovzniknutých alebo zhoršujúcich sa porúch zraku, odporúča sa oftalmologické vyšetrenie. Ak sa diagnostikuje serózna retinopatia, liečba Cotellicom sa má pozastaviť, pokiaľ sa zrakové príznaky nezmiernia na  $\leq$  1. stupeň. Seróznou retinopatiu je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

##### Dysfunkcia ľavej komory

U pacientov užívajúcich Cotellic sa hlásil pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou (pozri časť 4.8). Medián času do prvého objavenia sa tejto udalosti bol 4 mesiace (1 - 13 mesiacov).

EFLK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby, aby sa stanovila východisková hodnota, potom po prvom mesiaci liečby a aspoň každé 3 mesiace alebo podľa klinickej indikácie až do ukončenia liečby. Pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

U všetkých pacientov, ktorí znovu začnú liečbu Cotellicom v zníženej dávke, sa má EFLK vyšetriť približne po 2 týždňoch, 4 týždňoch, 10 týždňoch a 16 týždňoch a potom tak, ako je to klinicky indikované.

Pacienti, ktorých východisková hodnota EFLK bola buď pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (lower limit of normal, LLN) pracoviska, alebo pod 50 %, sa nesledovali.

#### Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene sa môžu vyskytnúť, keď sa Cotellic používa v kombinácii s vemurafenibom a pri podávaní vemurafenibu ako jediného liečiva (prečítajte si, prosím, príslušný SPC).

U pacientov liečených Cotellicom plus vemurafenibom sa pozorovali abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene, konkrétne zvýšenia hladín alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a alkalickéj fosfatázy (ALP) (pozri časť 4.8).

Abnormality funkcie pečene sa majú sledovať pomocou laboratórných vyšetrení pečene vykonaných pred začiatkom kombinovanej liečby a v mesačných intervaloch počas liečby, alebo častejšie, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene 3. stupňa sa majú zvládnuť prerušením liečby vemurafenibom alebo znížením jeho dávky. Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene 4. stupňa sa majú zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby Cotellicom aj vemurafenibom (pozri časť 4.2).

#### Rabdomyolýza a vzostupy hladiny CPK

U pacientov liečených Cotellicom bola hlásená rabdomyolýza (pozri časť 4.8).

Ak sa diagnostikuje rabdomyolýza, liečba Cotellicom sa má prerušiť a hladiny CPK a iné príznaky sa majú kontrolovať až do úpravy ich stavu. V závislosti od závažnosti rabdomyolýzy môže byť potrebné zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Vzostupy hladiny CPK 3. a 4. stupňa vrátane asymptomatických vzostupov nad východiskovú hodnotu sa vyskytli aj u pacientov, ktorým bol podávaný Cotellic s vemurafenibom v klinických skúšaníach (pozri časť 4.8). Medián času do prvého výskytu vzostupu hladiny CPK 3. alebo 4. stupňa bol 16 dní (rozmedzie: 11 dní až 10 mesiacov); medián času do úplnej úpravy bol 16 dní (rozmedzie: 2 dni až 15 mesiacov).

Hladiny CPK a kreatinínu v sére sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby, aby sa stanovili ich východiskové hodnoty, a potom sa majú kontrolovať v mesačných intervaloch počas liečby alebo podľa klinickej indikácie. Ak je hladina CPK v sére zvýšená, treba zistiť, či sú prítomné prejavy a príznaky rabdomyolýzy, alebo iné príčiny. V závislosti od závažnosti príznakov alebo vzostupu hladiny CPK môže byť potrebné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

#### Hnačka

U pacientov liečených Cotellicom boli hlásené prípady hnačky  $\geq 3$ . stupňa a závažnej hnačky. Hnačka sa má zvládnuť pomocou antidiarík a podpornej starostlivosti. Pri hnačke  $\geq 3$ . stupňa, ktorá sa vyskytne napriek podpornej starostlivosti, sa má liečba Cotellicom a vemurafenibom pozastaviť, pokiaľ sa hnačka nezmierni na  $\leq 1$ . stupeň. Ak sa hnačka  $\geq 3$ . stupňa znovu vyskytne, dávka Cotellicu a vemurafenibu sa má znížiť (pozri časť 4.2).

## Intolerancia laktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, vrodeneho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie sa majú poradiť so svojím lekárom a prediskutovať, či z individuálneho hľadiska prínosy prevažujú nad rizikami.

## Liekové interakcie: inhibítory CYP3A4

Počas liečby Cotellicom sa treba vyhnúť súbežnému použitiu silných inhibítorov CYP3A. Je potrebná obozretnosť, ak sa stredne silný inhibítor CYP3A podáva súbežne s Cotellicom. Ak sa súbežnému použitiu silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli bezpečnosti a majú sa vykonať úpravy dávky, ak je to klinicky indikované (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

## Predĺženie QT

Ak počas liečby hodnota QTc presiahne 500 ms, pozrite si, prosím, časti 4.2 a 4.4 SPC vemurafenibu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinky iných liekov na kobimetinib

#### *Inhibítory CYP3A*

Kobimetinib sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A a u zdravých osôb sa hodnota AUC kobimetinibu zvýšila približne 7-násobne v prítomnosti silného inhibítora CYP3A (itakonazolu). Veľkosť tejto interakcie by u pacientov mohla byť potenciálne nižšia.

*Silné inhibítory CYP3A (pozri časť 4.4):* Počas liečby Cotellicom sa treba vyhnúť súbežnému použitiu silných inhibítorov CYP3A. Silné inhibítory CYP3A zahŕňajú nasledujúce, ale neobmedzujú sa len na ne: ritonavir, kobicistat, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, posakonazol, nefazodón a grapefruitová šťava. Ak sa súbežnému použitiu silného inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli bezpečnosti. Pri krátkodobom používaní silných inhibítorov CYP3A (7 dní alebo kratšie) sa má zvážiť prerušenie liečby kobimetinibom počas obdobia používania inhibítora.

*Stredne silné inhibítory CYP3A (pozri časť 4.4):* Je potrebná obozretnosť, ak sa kobimetinib podáva súbežne so stredne silnými inhibítormi CYP3A. Stredne silné inhibítory CYP3A zahŕňajú nasledujúce, ale neobmedzujú sa len na ne: amiodarón, erytromycín, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdín, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Keď sa kobimetinib podáva súbežne so stredne silným inhibítorom CYP3A, pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli bezpečnosti.

*Mierne inhibítory CYP3A:* Kobimetinib sa môže podávať súbežne s miernymi inhibítormi CYP3A bez potreby úpravy dávky.

#### *Induktory CYP3A*

Súbežné podávanie kobimetinibu so silným induktorom CYP3A sa v klinickej štúdií nehodnotilo, je však pravdepodobné zníženie expozície kobimetinibu. Preto sa treba vyhnúť súbežnému použitiu stredne silných a silných induktorov CYP3A (napr. karbamazepínu, rifampicínu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného). Má sa zvážiť použitie alternatívnych liečiv, ktoré nespôsobujú žiadnu alebo len minimálnu indukciu CYP3A. Vzhľadom na to, že koncentrácie kobimetinibu sú pravdepodobne významne znížené pri súbežnom podávaní stredne silných až silných induktorov CYP3A, jeho účinnosť u pacienta môže byť oslabená.



## *Inhibítory P-glykoproteínu*

Kobimetinib je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie inhibítorov P-gp, ako napríklad cyklosporínu a verapamilu, môže potenciálne zvýšiť plazmatické koncentrácie kobimetinibu.

### Účinky kobimetinibu na iné lieky

#### *Substráty CYP3A a CYP2D6*

Klinická štúdia liekových interakcií (drug-drug interaction, DDI) u pacientov so zhubnými nádorovými ochoreniami ukázala, že plazmatické koncentrácie midazolamu (citlivého substrátu CYP3A) a dextrometorfánu (citlivého substrátu CYP2D6) sa nezmenili v prítomnosti kobimetinibu.

#### *Substráty CYP1A2*

V podmienkach *in vitro* je kobimetinib potenciálnym induktorom CYP1A2, a preto môže znížiť expozíciu substrátov tohto enzýmu, napr. teofylínu. Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie DDI hodnotiace klinický význam tohto zistenia.

#### *Substráty BCRP*

V podmienkach *in vitro* je kobimetinib stredne silným inhibítorom BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka). Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie DDI hodnotiace toto zistenie a nie je možné vylúčiť klinicky významnú inhibíciu BCRP v čreve.

### Iné protinádorové látky

#### *Vemurafenib*

U pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom sa nepreukázala žiadna klinicky významná lieková interakcia medzi kobimetinibom a vemurafenibom, a preto sa neodporúčajú žiadne úpravy dávok.

### Účinok kobimetinibu na transportné systémy liekov

*In vitro* štúdie ukazujú, že kobimetinib nie je substrátom transportérov hepatálneho vychytávania OATP1B1, OATP1B3 a OCT1, tieto transportéry však slabo inhibuje. Klinický význam týchto zistení sa neskúmal.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali dva účinné spôsoby antikoncepcie, napríklad prezervatív alebo inú bariérovú metódu (so spermicídou, ak je dostupný), počas liečby Cotellicom a aspoň tri mesiace po ukončení liečby.

## Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Cotellicu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryoletalitu a malformácie veľkých ciev a lebky u plodov (pozri časť 5.3). Cotellic sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch a po starostlivom zvážení potreby liečby u matky a rizika pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa kobimetinib vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Cotellicom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kobimetinibu na fertilitu ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách, ale pozorovali sa nežiaduce účinky na reprodukčné orgány (pozri časť 5.3). Klinický význam tohto zistenia je neznámy.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Cotellic má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U niektorých pacientov liečených kobimetinibom počas klinických skúšaní boli hlásené poruchy zraku (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú poruchy zraku alebo akékoľvek iné nežiaduce účinky, ktoré môžu mať vplyv na uvedenú schopnosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom sa hodnotila u 247 pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF v štúdiu GO28141. Medián času do objavenia sa prvých nežiaducich udalostí  $\geq 3$ . stupňa bol 0,6 mesiaca v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní s 0,8 mesiaca v skupine s placebom plus vemurafenibom.

Bezpečnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom sa tiež hodnotila u 129 pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF v štúdiu NO25395. Bezpečnostný profil v štúdiu NO25395 sa zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v štúdiu GO28141.

V štúdiu GO28141 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ( $> 20\%$ ) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom hnačka, vyrážka, nauzea, pyrexia, reakcia z fotosenzitivity, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi a vracanie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami ( $> 20\%$ ) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s placebom plus vemurafenibom boli artralgia, alopecia a hyperkeratóza. Únava bola pozorovaná s podobnou frekvenciou v oboch skupinách.

Kompletné popisy všetkých nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou vemurafenibom pozrite, prosím v SPCvemurafenibu.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) sú založené na výsledkoch získaných v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy III (GO28141), ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom v porovnaní so samotným vemurafenibom u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádium IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádium IV) s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF.

Frekvencie ADR sú založené na analýzach bezpečnosti u pacientov liečených kobimetinibom a vemurafenibom s mediánom doby sledovania 11,2 mesiaca (dátum uzávierky údajov: 19 september 2014).

ADR, ktoré boli hlásené u pacientov s melanómom, sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie výskytu a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia:

Veľmi časté  $\geq 1/10$

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$

Zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$

Veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie, pri ktorých sa usúdilo, že súvisia s použitím Cotellicu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú ADR usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti a boli hlásené v súlade s NCI-CTCAE v. 4.0 (všeobecné kritériá toxicity) pre hodnotenie toxicity v štúdií GO28141.

#### **Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie u pacientov liečených Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom v štúdií GO28141<sup>^</sup>**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
<b>Benígne malígne a nešpecifikovan novotvar (cysty a polypy)</b>		Bazocelulárny karcinóm, spinoceleulárny karcinóm kože**, keratoakantóm**	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Anémia		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Dehydratácia, hypofosfatémia, hyponatriémia, hyperglykémia	
<b>Poruchy oka</b>	Serózna retinopatia <sup>a</sup> , rozmazané videnie	Porucha zraku	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy ciev	Hypertenzia, krvácanie*		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nauzea, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Fotosenzitivita <sup>b</sup> , vyrážka, makulopapulózna vyrážka, akneiformná dermatitída, hyperkeratóza**		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Rabdomyolýza***
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, zimnica		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina CPK v krvi, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT), zvýšená hladina ALP v krvi	Znížená ejekčná frakcia, zvýšená hladina bilirubínu v krvi	

<sup>a</sup> Dátum uzávierky údajov: 19 september 2014

\* Prečítajte si, prosím, odsek *Krvácanie* v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

\*\* Prečítajte si, prosím, odsek *Spinocelulárny karcinóm kože, keratoakantóm a hyperkeratóza* v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

\*\*\* Prečítajte si, prosím, odsek *Rabdomyolýza* v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

<sup>a</sup> Zahŕňa udalosti, ktorými sú chorioretinopatia aj odlúpenie sietnice, poukazujúce na seróznú retinopatiu (pozri časť 4.4)

<sup>b</sup> Kombinovaný údaj zahŕňa hlásenia reakcie z fotosenzitivity, slnečnej popáleniny, solárnej dermatitídy, aktinickej elastózy

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Krvácanie*

Krvácavé príhody boli hlásené častejšie v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom ako v skupine s placebom plus vemurafenibom (všetky typy príhod a všetky stupne závažnosti: 13 % vs. 7 %). Medián času do prvého výskytu príhody bol 6,1 mesiaca v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom.

Väčšina príhod bola 1. alebo 2. stupňa a neboli závažné. Väčšina príhod odznela bez zmeny dávky Cotellicu. Najčastejšie príhody krvácania (vrátane intrakraniálneho krvácania a krvácania do gastrointestinálneho traktu) boli hlásené po uvedení lieku na trh. Riziko krvácania môže zvýšiť aj súbežné používanie antiagregačnej a anikoagulačnej liečby. V prípade výskytu krvácania postupujte podľa terapeutického postupu pre danú indikáciu (pozri časť 4.2 a 4.4).

### *Rabdomyolýza*

Rabdomyolýza bola hlásená aj v období po uvedení lieku na trh. Prejavý alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické posúdenie a liečbu, ak je indikovaná, spolu s úpravou dávky Cotellicu alebo ukončením jeho podávania v závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2 a 4.4).

### *Fotosenzitivita*

Fotosenzitivita sa pozorovala s vyššou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (47 % vs. 35 %). Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 4 % pacientov v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom plus vemurafenibom.

Nezistili sa žiadne zjavné trendy v čase do objavenia sa udalostí  $\geq 3$ . stupňa. V skupine s Cotellicom plus vemurafenibom sa prípady fotosenzitivity  $\geq 3$ . stupňa liečili primárnymi topicky podávanými liekmi v spojení s prerušením podávania dávok kobimetinibu aj vemurafenibu (pozri časť 4.2).

Pri podávaní Cotellicu ako jediného liečiva sa nepozorovali žiadne známky fotosenzitivity.

### *Spinocelulárny karcinóm kože, keratoakantóm a hyperkeratóza*

Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený s nižšou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (všetky stupne: 3 % vs. 13 %). Keratoakantóm bol hlásený s nižšou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (všetky stupne: 2 % vs. 9 %). Hyperkeratóza bola hlásená s nižšou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (všetky stupne: 11 % vs. 30 %).

### *Serózna retinopatia*

U pacientov liečených Cotellicom boli hlásené prípady seróznej retinopatie (pozri časť 4.4.). U pacientov, ktorí ohlásia novovzniknuté alebo zhoršujúce sa poruchy zraku, sa odporúča oftalmologické vyšetrenie. Seróznu retinopatiu je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

### *Dysfunkcia ľavej komory*

U pacientov užívajúcich Cotellic sa hlásil pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). EFLK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby, aby sa stanovila východisková hodnota, potom po prvom mesiaci liečby a aspoň každé 3 mesiace alebo podľa klinickej indikácie až do ukončenia liečby. Pokles hodnoty EFLK v porovnaní s východiskovou hodnotou je možné zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

### *Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení*

#### Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene

U pacientov liečených Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom sa pozorovali abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene, konkrétne zvýšenia hladín ALT, AST a ALP (pozri časť 4.4). Laboratórne vyšetrenia pečene treba vykonať pred začiatkom kombinovanej liečby a v mesačných intervaloch počas liečby, alebo častejšie, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

#### Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi

V štúdií GO28141 sa asymptomatické zvýšenia hladiny CPK v krvi pozorovali s vyššou frekvenciou výskytu v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (pozri časť 4.2 a 4.4). V každej liečebnej skupine v štúdií sa pozoroval jeden prípad rabdomyolýzy so súbežným zvýšením hladiny CPK v krvi.

V tabuľke 4 je poskytnutá frekvencia výskytu abnormálnych výsledkov laboratórnych vyšetrení pečene a zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy všetkých stupňov a 3. - 4. stupňa.

**Tabuľka 4 Laboratórne vyšetrenia funkcie pečene a iné laboratórne vyšetrenia sledované v štúdiu fázy III, GO28141**

Zmeny v údajoch hlásených z laboratórnych vyšetrení	Kobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Všetky stupne	3. - 4. stupeň	Všetky stupne	3. - 4. stupeň
<b>Funkčné vyšetrenie pečene</b>				
Zvýšená hladina ALP	69	7	55	3
Zvýšená hladina ALT	67	11	54	5
Zvýšená hladina AST	71	7	43	2
Zvýšená hladina GGT	62	20	59	17
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	33	2	43	1
<b>Abnormálne výsledky iných laboratórnych vyšetrení</b>				
Zvýšená hladina CPK v krvi	70	12	14	< 1

#### Osobitné skupiny pacientov

V štúdiu fázy III s Cotellicom v kombinácii s vemurafenibom vykonanej s pacientmi s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom (n = 247) bolo 183 pacientov (74 %) vo veku < 65 rokov a 44 pacientov (18 %) bolo vo veku 65 - 74 rokov, 16 pacientov (6 %) bolo vo veku 75 - 84 rokov a 4 pacienti (2 %) boli vo veku ≥ 85 rokov. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti (adverse events, AE), bol u pacientov vo veku < 65 rokov a u pacientov vo veku ≥ 65 rokov podobný. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov mali vyššiu pravdepodobnosť výskytu závažných nežiaducich udalostí (serious adverse events, SAEs) a AE vedúcich k ukončeniu liečby kobimetinibom ako pacienti vo veku < 65 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U osôb s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy neodporúča žiadna úprava dávky. K dispozícii sú minimálne údaje o použití Cotellicu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má Cotellic používať obozretne.

#### *Porucha funkcie pečene*

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa osôb s poruchou funkcie pečene.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206 Fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov> e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním v klinických skúšaníach vykonaných s ľuďmi. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má liečba kobimetinibom pozostaviť a má sa začať s podpornou starostlivosťou. Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní kobimetinibom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, ATC kód: L01XE38

#### Mechanizmus účinku

Kobimetinib je reverzibilný, selektívny, alosterický, perorálne podávaný inhibítor, ktorý blokuje dráhu mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAPK) tým, že cielene pôsobí na mitogénom aktivovanú kinázu (MEK) 1 regulovanú extracelulárnym signálom a MEK 2, čo vedie k inhibícii fosforylácie kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK) 1 a ERK 2. Kobimetinib preto blokuje proliferáciu buniek indukovanú dráhou MAPK prostredníctvom inhibície signalizačného uzla MEK1/2.

V predklinických modeloch sa preukázalo, že kombinácia kobimetinibu a vemurafenibu simultánne cielene pôsobí na V600E mutovaný proteín BRAF a na proteín MEK v melanómových bunkách, čím kombinácia týchto dvoch liečiv inhibuje reaktiváciu dráhy MAPK prostredníctvom MEK1/2, čo vedie k silnejšej inhibícii intracelulárnej signalizácie a k zníženej proliferácii nádorových buniek.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti alebo účinnosti Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme ani u pacientov s nekožným malígnym melanómom.

#### *Štúdia GO28141 (coBRIM)*

Štúdia GO28141 je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii s vemurafenibom v porovnaní s vemurafenibom plus placebom u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádium IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádium IV) s pozitívou mutácie V600 génu BRAF.

Do štúdie GO28141 boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG rovným 0 a 1. Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG rovným alebo vyšším ako 2 boli zo štúdie vylúčení. Po potvrdení mutácie V600 génu BRAF pomocou testu na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF vykonaného na prístroji cobas<sup>®</sup> 4800 bolo 495 predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým melanómom randomizovaných na podávanie buď:

- placebo jedenkrát denne v 1. - 21. deň každého 28-dňového cyklu liečby a 960 mg vemurafenibu dvakrát denne v 1. - 28. deň, alebo
- Cotellicu 60 mg jedenkrát denne v 1. - 21. deň každého 28-dňového cyklu liečby a 960 mg vemurafenibu dvakrát denne v 1. - 28. deň

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) hodnotené skúšajúcim lekárom (investigator, INV). Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS), výskyt objektívnej odpovede na liečbu, trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DoR) hodnotené INV a PFS hodnotené nezávislým hodnotiacim pracoviskom (independent review facility, IRF).

Kľúčové východiskové charakteristiky zahŕňali: 58 % pacientov tvorili muži, medián veku bol 55 rokov (rozmedzie 23 až 88 rokov), 60 % malo metastatický melanóm v štádiu M1c a percentuálny podiel pacientov so zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy (LDH) bol 46,3 % v skupine s kobimetinibom plus vemurafenibom a 43,0 % v skupine s placebom plus vemurafenibom.

V štúdi GO28141 bolo 89 pacientov (18,1 %) vo veku 65 - 74 rokov, 38 pacientov (7,7 %) bolo vo veku 75 - 84 rokov a 5 pacientov (1,0 %) pacientov bolo vo veku 85 a viac rokov.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

**Tabuľka 5 Výsledky účinnosti zo štúdie GO28141 (coBRIM)**

	<b>Cotellic + vemurafenib n = 247</b>	<b>Placebo + vemurafenib n = 248</b>
<b>Primárny koncový ukazovateľ<sup>a,f</sup></b>		
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)</b>		
Medián (mesiace) (95% IS)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% IS) <sup>b</sup>	0,58 (0,46; 0,72)	
<b>Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele<sup>a,f</sup></b>		
<b>Celkové prežívanie (OS)<sup>g</sup></b>		
Medián (mesiace) 95% IS	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Hazard ratio (95% IS) <sup>b</sup>	0,70 (95% IS: 0,55; 0,90) (p-hodnota = 0,0050 <sup>e</sup> )	
<b>Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR)</b>	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95% IS) pre ORR <sup>c</sup>	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
Rozdiel v ORR (95% IS) <sup>d</sup>	19,6 (11,0; 28,3)	
<b>Najlepšia celková odpoveď na liečbu</b>		
Kompletná remisia	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Parciálna remisia	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabilizácia ochorenia	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
<b>Trvanie odpovede na liečbu (DoR)</b>		
Medián DoR (mesiace) (95% IS pre medián)	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = nehodnotiteľné

<sup>a</sup> Hodnotený a potvrdený skúšajúcim lekárom (INV) s využitím RECIST v1.1

<sup>b</sup> Stratifikovaná analýza podľa geografickej oblasti a klasifikácie metastáz (štádium ochorenia)

<sup>c</sup> S využitím Clopperovej-Pearsonovej metódy

<sup>d</sup> S využitím Hauckovej-Andersonovej metódy

<sup>e</sup> P-hodnota OS (0,0050) prekročila vopred stanovenú hranicu (p-hodnota <0,0499)

<sup>f</sup> Dátum uzávierky údajov tejto aktualizovanej analýzy PFS a sekundárnych koncových parametrov ORR, BOR a DoR sa vykonal k dátumu 16. január 2015. Medián doby sledovania bol 14,2 mesiaca.

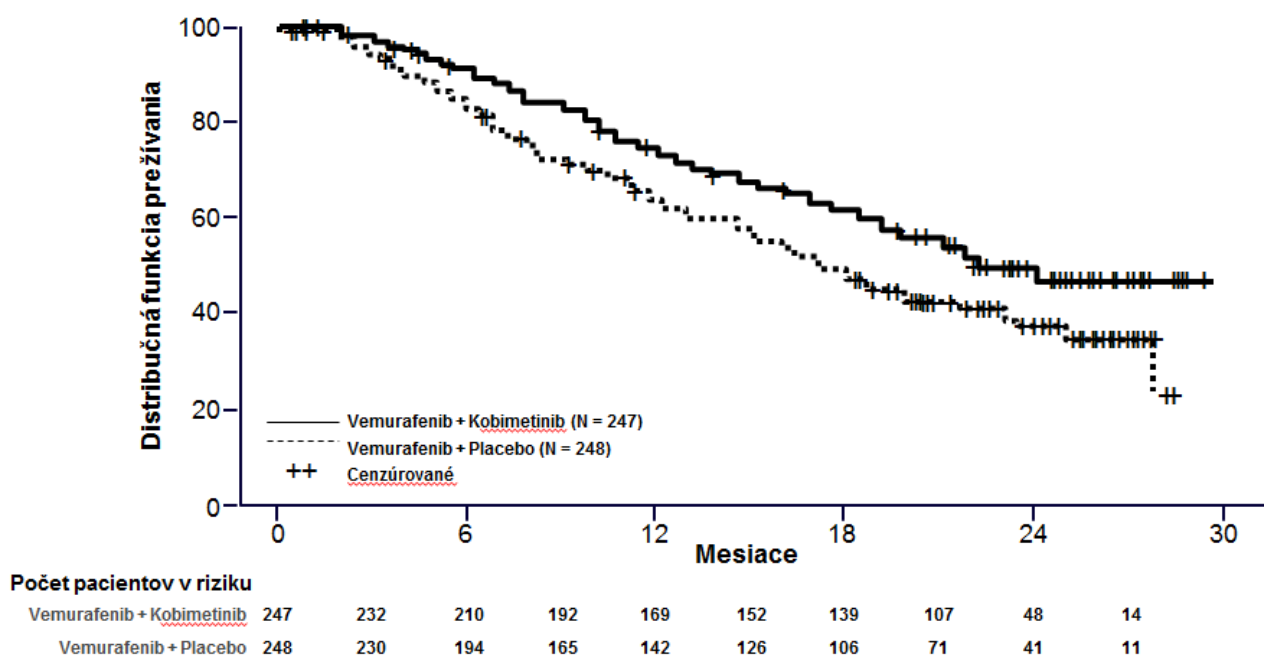
<sup>g</sup> Dátum uzávierky údajov konečnej analýzy OS sa vykonal k dátumu 28. august 2015 a medián doby sledovania bol 18,5 mesiaca.



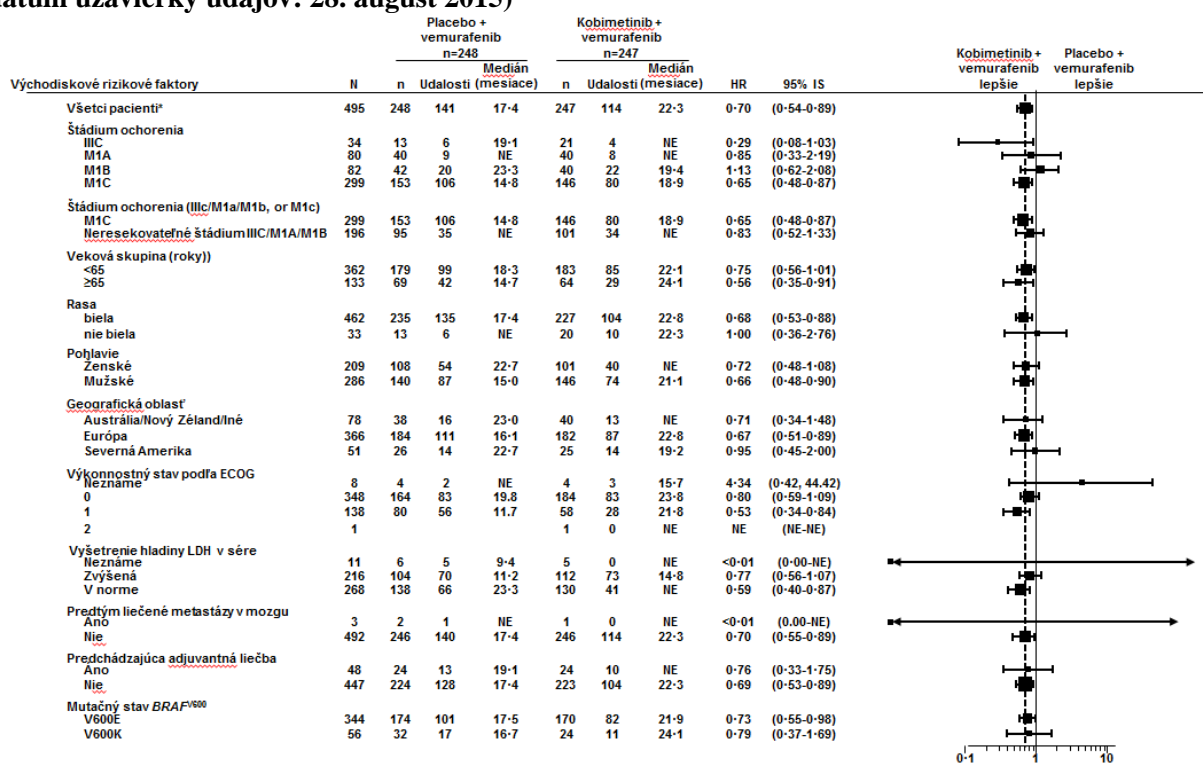
Primárna analýza štúdie GO28141 sa uskutočnila s dátumom uzávierky údajov 9. máj 2014. Významné zlepšenie v primárnom koncovom ukazovateli, ktorým bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom, sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (HR 0,51 (0,39; 0,68); p-hodnota < 0,0001). Medián odhadu PFS hodnoteného skúšajúcim lekárom bol 9,9 mesiaca pre skupinu s Cotellicom plus vemurafenibom vs. 6,2 mesiaca pre skupinu s placebom plus vemurafenibom. Medián odhadu nezávislého hodnotenia PFS bol 11,3 mesiaca pre skupinu s Cotellicom plus vemurafenibom vs. 6,0 pre skupinu s placebom plus vemurafenibom (HR 0,60 (0,45; 0,79); p-hodnota = 0,0003). Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR) v skupine s Cotellicom plus vemurafenibom bol 67,6 % vs. 44,8 % v skupine s placebom plus vemurafenibom. Rozdiel v ORR bol 22,9 % (p-hodnota < 0,0001).

Konečná OS analýza štúdie GO28141 sa uskutočnila s dátumom uzávierky údajov 28. august 2015. Významné zlepšenie v OS sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus vemurafenibom v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (graf 1). Odhadovaný OS po 1. roku (75 %) a 2. roku (48 %) bol väčší v skupine Cotellic plus vemurafenib v porovnaní so skupinou s placebom plus vemurafenibom (64 % a 38 % v uvedenom poradí).

**Graf 1 Kaplanove-Meierove krivky konečného celkového prežívania - populácia všetkých pacientov zaradených do analýzy (intent to treat population) (dátum uzávierky údajov: 28. august 2015)**



**Graf 2 Grafické zobrazenie nazývané „forest plot“ pre hodnoty hazard ratio konečného celkového prežívania na základe analýz podskupín - populácia všetkých zaradených do analýz (dátum uzávierky údajov: 28. august 2015)**



Celkový zdravotný stav/kvalita života súvisiaca so zdravím udávané pacientmi sa hodnotili pomocou dotazníka kvality života EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny) - hlavných 30 otázok (Core 30) (QLQ-C30). Dosahtuté výsledky všetkých oblastí fungovania a väčšina príznakov (nechutenstvo, zápcha, nauzea a vracanie, dyspnoe, bolesť, únava) ukázalo, že priemerná zmena v porovnaní s východiskovým stavom bola medzi dvoma liečebnými skupinami podobná a nepreukázala sa pri nich klinicky významná zmena (všetky dosahtuté výsledky mali zmenu  $\leq 10$ -bodov v porovnaní s východiskovým stavom).

### Štúdia NO25395 (BRIM7)

Účinnosť Cotellicu sa hodnotila v štúdiu fázy Ib, NO25395, ktorá bola usporiadaná tak, aby hodnotila bezpečnosť, znášateľnosť, farmakokinetiku a účinnosť Cotellicu, keď sa pridá k vemurafenibu na liečbu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF (zistenej pomocou testu na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF vykonaného na prístroji cobas<sup>®</sup> 4800).

V tejto štúdiu bolo 129 pacientov liečených Cotellicom a vemurafenibom: 63 pacientov predtým nepodstúpilo liečbu inhibítorom BRAF (BRAFi) a u 66 pacientov došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby vemurafenibom. Dvadsať pacientov spomedzi 63 pacientov predtým neliečených BRAFi podstúpilo predchádzajúcu systémovú liečbu pokročilého melanómu, pričom vo väčšine (80 %) prípadov išlo o imunoterapiu.

Výsledky týkajúce sa populácie pacientov predtým neliečených BRAFi zo štúdie NO25395 sa vo všeobecnosti zhodovali s výsledkami zo štúdie GO28141. U pacientov predtým neliečených BRAFi (n = 63) bol výskyt objektívnej odpovede na liečbu 87 % vrátane kompletnej odpovede dosiahnutej u 16 % pacientov. Medián trvania odpovede na liečbu bol 14,3 mesiaca. U pacientov predtým neliečených BRAFi bol medián PFS 13,8 mesiaca, pričom medián doby sledovania bol 20,6 mesiaca.

U pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby vemurafenibom (n = 66), bol výskyt objektívnej odpovede na liečbu 15 %. Medián trvania odpovede na liečbu bol 6,8 mesiaca.

U pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby vemurafenibom, bol medián PFS 2,8 mesiaca s mediánom doby sledovania 8,1 mesiaca.

U pacientov, ktorí predtým nepodstúpili liečbu inhibítorom BRAF, bol celkový medián prežívania 28,5 mesiaca (95% IS: 23,3 – 34,6). U pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF, bolo celkový medián prežívania 8,4 mesiaca (95% IS: 6,7– 11,1).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Cotellicom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s malígnymi solídnymi tumormi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní 60 mg pacientom so zhubnými nádorovými ochoreniami vykazoval kobimetinib strednú rýchlosť absorpcie s mediánom  $T_{max}$  rovným 2,4 hodiny. Priemerná hodnota  $C_{max}$  v rovnovážnom stave bola 273 ng/ml a priemerná hodnota  $AUC_{0-24}$  v rovnovážnom stave bola 4 340 ng.h/ml. Priemerný pomer kumulácie v rovnovážnom stave bol približne 2,4-násobný. Kobimetinib má lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávok od ~3,5 mg do 100 mg.

U zdravých osôb bola absolútna biologická dostupnosť kobimetinibu 45,9 % (90 % IS: 39,7 %, 53,1 %). Štúdia hmotnostnej rovnováhy sa uskutočnila so zdravými osobami a ukázala, že kobimetinib sa intenzívne metabolizuje a vylučuje stolicou. Absorbovaná frakcia bola ~88 %, čo svedčí o vysokej absorpcii a metabolizme pri prvom prechode pečenu.

U zdravých osôb sa farmakokinetika kobimetinibu nemení, keď sa podáva spolu s jedlom (jedlo s vysokým obsahom tuku) v porovnaní so stavom nalačno. Keďže jedlo nemení farmakokinetiku kobimetinibu, kobimetinib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

V podmienkach *in vitro* je väzba kobimetinibu na ľudské plazmatické bielkoviny 94,8 %. Nepozorovala sa žiadna preferenčná väzba na ľudské červené krvinky (pomer liečiva v krvi a plazme je 0,93).

U zdravých osôb, ktorým bola intravenózne podaná 2 mg dávka, bol distribučný objem 1 050 l. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol u pacientov so zhubnými nádorovými ochoreniami zdanlivý distribučný objem 806 l.

V podmienkach *in vitro* je kobimetinib substrátom P-gp. Prechod hematoencefalickou bariérou nie je známy.

### Biotransformácia

Oxidácia prostredníctvom CYP3A a glukuronidácia prostredníctvom UGT2B7 sa javia ako hlavné metabolické dráhy kobimetinibu. Kobimetinib je prevládajúcou zložkou v plazme. V plazme sa nezistili žiadne oxidačné metabolity v množstve prevyšujúcom 10 % celkovej cirkulujúcej izotopom značenej látky ani metabolity špecifické pre ľudí. Nezmenený liek predstavoval 6,6 % podanej dávky v stolici a 1,6 % podanej dávky v moči, čo svedčí o tom, že kobimetinib sa primárne metabolizuje a minimálne sa vylučuje obličkami. *In vitro* údaje ukazujú, že kobimetinib nie je inhibítorom OAT1, OAT3 ani OCT2.

## Eliminácia

Kobimetinib a jeho metabolity boli charakterizované v štúdiu hmotnostnej rovnováhy vykonanej so zdravými osobami. V priemere 94 % dávky sa vylúčilo v priebehu 17 dní. Kobimetinib sa intenzívne metabolizoval a vylučoval stolicou.

Po intravenóznom podaní 2 mg dávky kobimetinibu bol priemerný plazmatický klírens (CL) 10,7 l/h. Priemerný zdanlivý CL po perorálnom podaní 60 mg pacientom so zhubnými nádorovými ochoreniami bol 13,8 l/h.

Priemerný eliminačný polčas po perorálnom podaní kobimetinibu bol 43,6 hodiny (rozmedzie: 23,1 až 69,6 hodiny). Preto môže trvať až 2 týždne po ukončení liečby, kým dôjde k úplnému odstráneniu kobimetinibu zo systémovej cirkulácie.

## Osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pohlavie, rasa, etnická príslušnosť, východisková hodnota výkonnostného stavu podľa ECOG, mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemajú žiadny vplyv na farmakokinetiku kobimetinibu. Vek na začiatku štúdie a telesná hmotnosť na začiatku štúdie boli identifikované ako štatisticky významné kovarianty ovplyvňujúce klírens a distribučný objem kobimetinibu, v uvedenom poradí. Analýzy citlivosti však poukazujú na to, že ani jeden z týchto kovariantov nemá klinicky významný vplyv na expozíciu v rovnovážnom stave.

### *Pohlavie*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 210 žien a 277 mužov sa zistilo, že pohlavie nemá žiadny vplyv na expozíciu kobimetinibu.

### *Staršie osoby*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 133 pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov sa zistilo, že vek nemá žiadny vplyv na expozíciu kobimetinibu.

### *Porucha funkcie obličiek*

Na základe predklinických údajov a štúdie hmotnostnej rovnováhy vykonanej s ľuďmi sa kobimetinib primárne metabolizuje a minimálne sa vylučuje obličkami. Nevykonala sa žiadna formálna farmakokinetická štúdia u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Populačná farmakokinetická analýza využívajúca údaje získané u 151 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CRCL) 60 až menej ako 90 ml/min), u 48 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CRCL 30 až menej ako 60 ml/min) a u 286 pacientov s normálnou funkciou obličiek (CRCL väčší ako alebo rovný 90 ml/min), ukázala, že CRCL nemá žiadny významný vplyv na expozíciu kobimetinibu.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemá vplyv na expozíciu kobimetinibu. K dispozícii sú minimálne údaje o použití Cotellicu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

### *Porucha funkcie pečene*

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene.

### *Pediatrická populácia*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku kobimetinibu u pediatrických pacientov.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity s kobimetinibom sa neuskutočnili. Štandardné štúdie genotoxicity s kobimetinibom boli negatívne.

S kobimetinibom sa neuskutočnili žiadne štúdie na zvieratách špecificky zamerané na fertilitu. V štúdiách toxicity sa pozorovali degeneratívne zmeny v reprodukčnom tkanive vrátane zvýšenej apoptózy/nekrózy žltého telieska a epitelových buniek semenných mechúrikov, nadsemenníkov a pošvy u potkanov a epitelových buniek nadsemenníkov u psov. Klinický význam týchto nálezov je neznámy.

Keď sa kobimetinib podával gravidným potkanom, spôsobil embryoletalitu a malformácie veľkých ciev a lebky u plodov pri systémových expozíciách podobných expozícii dosahovanej u ľudí po podávaní odporúčanej dávky.

Kardiovaskulárna bezpečnosť kobimetinibu v kombinácii s vemurafenibom sa nehodnotila v podmienkach *in vivo*. V podmienkach *in vitro* spôsobil kobimetinib stredne silnú inhibíciu iónového kanálu hERG ( $IC_{50} = 0,5 \mu\text{mol/l}$  [266 ng/ml]), ktorá je približne 18-násobne vyššia ako maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{\text{max}}$ ) dosiahnuté pri 60 mg dávke, ktorá má byť registrovaná ( $C_{\text{max}}$  neviazaného kobimetinibu = 14 ng/ml [0,03  $\mu\text{mol/l}$ ]).

V štúdiách toxicity na potkanoch a psoch sa zistili spravidla reverzibilné degeneratívne zmeny v kostnej dreni, gastrointestinálnom trakte, koži, týmuse, nadobličkách, pečeni, slezine, lymfatických uzlinách, obličkách, srdci, vaječníkoch a pošve pri expozíciách v plazme nižších ako sú klinicky účinné hladiny. Toxické účinky obmedzujúce veľkosť dávky zahŕňali ulcerácie kože, povrchové exsudáty a akantózu u potkanov a chronický aktívny zápal a degeneráciu pažeráka súvisiacu s rôznymi stupňami gastroenteropatie u psov.

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní vykonanej na juvenilných potkanoch bola systémová expozícia kobimetinibu 2- až 11-násobne vyššia na 10. deň po narodení ako na 38. deň po narodení, na ktorý bola expozícia podobná expozícii u dospelých potkanov. U juvenilných potkanov viedlo podávanie kobimetinibu k zmenám podobným tým, ktoré sa pozorovali v pivotných štúdiách toxicity na dospelých potkanoch vrátane reverzibilných degeneratívnych zmien v týmuse a pečeni, zníženej hmotnosti sleziny a štítnej/prištítnej žľazy, zvýšeného množstva fosforu, bilirubínu a erytrocytovej masy a zníženého množstva triacylglycerolov. U juvenilných zvierat došlo k úmrtiam pri dávke (3 mg/kg), ktorá nevedla k úmrtiam u dospelých zvierat.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
magnéziumstearát (E470b)

#### Filmový obal

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec (E 553b)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadné PVC/PVDC blistre obsahujúce 21 tabliet. Každé balenie obsahuje 63 tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1048/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. november 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

16.03.2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.