

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
від **21.06.2016 № 610**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/15199/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
від **07.11.2018 № 2032**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Котеллік®**  
**(Cotellic®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* cobimetinib;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кобіметиніб 20 мг у формі кобіметинібу геміфумарату 22,20 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна РН-101; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; *суміш плівкової оболонки:* спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол/ПЕГ 3350, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, приблизно 6,6 мм у діаметрі, з тисненням «СОВ» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.  
Код АТХ L01XE38.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Кобіметиніб є зворотним, селективним, алостеричним, пероральним інгібітором, який блокує шлях, опосередкований мітогенактивованою протеїнкіназою (МАРК), вибірково впливаючи на мітогенактивовану кіназу, регульовану позаклітинними сигналами МЕК 1 і МЕК 2, що призводить до пригнічення фосфорилування кінази, регульованої позаклітинними сигналами ERK 1 і ERK 2. Таким чином, кобіметиніб блокує проліферацію клітин, індуовану шляхом, опосередкованим МАРК, через пригнічення сигнального вузла МЕК1/2. У доклінічних моделях комбіноване застосування кобіметинібу і вемурафенібу продемонструвало, що шляхом одночасної цілеспрямованої дії на мутовані білки BRAF V600 і білки МЕК в клітинах меланоми комбінація двох препаратів пригнічує реактивацію МАРК-опосередкованого шляху через МЕК1/2, що призводить до більш вираженого пригнічення внутрішньоклітинної передачі сигналу і зменшення проліферації пухлинних клітин.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування

Після перорального прийому 60 мг у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями кобіметиніб продемонстрував помірну швидкість всмоктування із середнім  $T_{max}$  на рівні 2,4 години. Середня рівноважна  $C_{max}$  і  $AUC_{0-24}$  становили 273 нг/мл і 4340 нг\*год/мл, відповідно. Співвідношення середньої акумуляції у рівноважному стані становило приблизно 2,4 рази.

Кобіметиніб має лінійну фармакокінетику у діапазоні дози ~ 3,5 мг – 100 мг.

Абсолютна біодоступність кобіметинібу становила 45,9% (90% довірчий інтервал: 39,7%, 53,1%) у здорових осіб. У здорових осіб було проведено дослідження балансу маси, яке продемонструвало, що кобіметиніб піддавався вираженому метаболізму і виводився з фекаліями. Кількість препарату, що всмокталася, становила близько 88%, що свідчить про високу ступінь всмоктування і пресистемний метаболізм.

На фармакокінетику кобіметинібу не впливає одночасне застосування з їжею (їжа з високим вмістом жиру) у порівнянні з прийомом натще у здорових осіб. Оскільки їжа не впливає на фармакокінетику кобіметинібу, препарат може застосовуватися з або без їжі.

#### Розподіл

Кобіметиніб зв'язується з білками плазми крові на 94,8% *in vitro*. Не спостерігалось зв'язування з еритроцитами у людини (співвідношення крові до плазми 0,93).

Об'єм розподілу становив 1050 л у здорових осіб, які отримували препарат внутрішньовенно у дозі 2 мг. Очевидний об'єм розподілу на основі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу становив 806 л у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями.

Кобіметиніб є субстратом P-gp *in vitro*. Невідомо, чи проникає кобіметиніб через гематоенцефалічний бар'єр.

#### Біотрансформація

Окиснення за допомогою CYP3A і глюкуронідація за допомогою UGT2B7, вочевидь є основними шляхами метаболізму кобіметинібу. Кобіметиніб є основною речовиною в плазмі крові. Окисні метаболіти у кількості більше 10% загальної циркулюючої радіоактивності або метаболіти, специфічні для людини, не спостерігалися в плазмі крові. Незмінений лікарський засіб у фекаліях і сечі становить 6,6% і 1,6% прийнятої дози, відповідно, що свідчить про те, що кобіметиніб в основному метаболізується з мінімальною елімінацією нирками. Дані *in vitro* свідчать, що кобіметиніб не є інгібітором OAT1, OAT3 або OCT2.

#### Виведення

Кобіметиніб і його метаболіти охарактеризовані в дослідженні балансу маси у здорових осіб. В середньому 94% дози відновилося протягом 17 днів. Кобіметиніб інтенсивно метаболізується і виділяється із фекаліями.

Після внутрішньовенного введення кобіметинібу у дозі 2 мг середній кліренс у плазмі крові становив 10,7 л/год. Середній очевидний кліренс після перорального прийому у дозі 60 мг у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями становив 13,8 л/год.

Середній період напіввиведення кобіметинібу після перорального прийому становив 43,6 годин (діапазон: від 23,1 до 69,6 години). Тому період до повного видалення кобіметинібу із системного кровотоку може тривати до 2 тижнів після припинення лікування.

#### Особливі групи пацієнтів

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу стать, раса, етнічна приналежність, початковий статус (Східна об'єднана онкологічна група (ECOG)), легке і помірне порушення функції нирок не впливали на фармакокінетику кобіметинібу. Початковий вік і початкова маса тіла були ідентифіковані як статистично значимі коваріати для кліренсу кобіметинібу і об'єму розподілу, відповідно. Однак аналіз чутливості свідчить про те, що жодна з цих коваріат не мала клінічно значимого впливу на експозицію у рівноважному стані.

#### Стать

Стать не впливає на експозицію кобіметинібу, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу, який включав 210 жінок і 277 чоловіків.

#### Пацієнти літнього віку

Вік не впливає на експозицію кобіметинібу, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу, який включав 133 пацієнтів віком  $\geq 65$  років.

#### Порушення функції нирок

На основі доклінічних даних і дослідженні балансу маси у людини, кобіметиніб в основному метаболізується з мінімальною елімінацією нирками. Офіційні дослідження фармакокінетики не проводились у пацієнтів з порушенням функції нирок. Популяційний фармакокінетичний аналіз при застосуванні даних щодо 151 пацієнта з легким порушенням

функції нирок (кліренс креатиніну від 60 до 90 мл/хв), 48 пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну від 30 до менше ніж 60 мл/хв) і 286 пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну більше або дорівнює 90 мл/хв) продемонстрував, що кліренс креатиніну не має важливого впливу на експозицію кобіметинібу. Легке чи помірне порушення функції нирок не впливає на експозицію кобіметинібу на основі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу. Даних щодо застосування препарату Котеллік® пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю дуже мало.

#### *Порушення функції печінки*

Фармакокінетика кобіметинібу вивчалася у 6 осіб з легким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлда-Пью), у 6 осіб з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-Пью), у 6 осіб з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-Пью) і у 10 здорових осіб. Системна загальна експозиція кобіметинібу після застосування однократної дози була подібною у осіб з легким чи помірним порушенням функції печінки порівняно із здоровими особами, у той час як у осіб з тяжким порушенням функції печінки спостерігалася менша загальна експозиція кобіметинібу ( $AUC_{0-\infty}$  співвідношення геометричних середніх 0,69 порівняно із здоровими особами), що не вважалось клінічно значимим. Експозиція незв'язаного кобіметинібу була подібною у осіб з легким і помірним порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки, у той час як у осіб з тяжким порушенням функції печінки експозиція була вдвічі більшою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Діти*

Дослідження фармакокінетики кобіметинібу у дітей не проводились.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат Котеллік® показаний для застосування у комбінації з вемурафенібом для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

#### ***Противоказання.***

Підвищена чутливість до кобіметинібу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Вплив інших лікарських засобів на кобіметиніб***

##### ***Інгібітори СYP3A***

Кобіметиніб метаболізується СYP3A, і  $AUC$  кобіметинібу збільшувалася приблизно у 7 разів у присутності потужного інгібітору СYP3A (ітраконазол) у здорових осіб. Величина взаємодії потенційно може бути меншою у пацієнтів.

##### ***Потужні інгібітори СYP3A4 (див. розділ «Особливості застосування»)***

Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів СYP3A під час лікування кобіметинібом. Потужні інгібітори СYP3A4 включають, але не обмежуються, ритонавір, кобіцистат, теллапревір, лопінавір, інтраконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, посаконазол, нефазодон і грейпфрутовий сік. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування із потужним інгібітором СYP3A, стан пацієнтів слід ретельно контролювати на предмет безпеки. Якщо потужні інгібітори СYP3A застосовують короткостроково (7 днів або менше), слід розглянути питання про переривання терапії кобіметинібом на період застосування інгібітору.

##### ***Помірні інгібітори СYP3A4 (див. розділ «Особливості застосування»)***

Слід виявляти обережність при одночасному застосуванні кобіметинібу із помірними інгібіторами СYP3A. Помірні інгібітори СYP3A4 включають, але не обмежуються, амідарон, еритроміцин, флуконазол, міконазол, дилтіазем, верапаміл, делавірдин, ампренавір, фосампренавір, іматиніб. Коли кобіметиніб застосовують одночасно з помірним інгібітором СYP3A, стан пацієнтів слід ретельно контролювати на предмет безпеки.

### Слабкі інгібітори CYP3A4

Кобіметиніб можна застосовувати одночасно зі слабкими інгібіторами CYP3A без корекції дози.

### Індуктори CYP3A

Одночасне застосування кобіметинібу із потужним індуктором CYP3A не вивчалось в клінічному дослідженні, однак можливе зменшення експозиції кобіметинібу. Тому слід уникати одночасного застосування із помірними і потужними індукторами CYP3A (наприклад, карбамазепіном, рифампіцином, фенітоїном і звіробоем). Слід розглянути питання про призначення альтернативних препаратів з відсутністю або мінімальною індукційною активністю щодо CYP3A. Оскільки концентрація кобіметинібу може суттєво знижуватися при одночасному застосуванні з помірними та потужними індукторами CYP3A, ефективність для пацієнтів може погіршуватися.

### Інгібітори P-глікопротеїну

Кобіметиніб є субстратом P-глікопротеїну (P-gp). Одночасне застосування інгібіторів P-gp, таких як циклоспорин і верапаміл, потенційно, може збільшувати концентрацію кобіметинібу у плазмі крові.

### Вплив кобіметинібу на інші лікарські засоби

#### Субстрати CYP3A і CYP2D6

Дослідження клінічної взаємодії з іншими лікарськими засобами у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями показало, що концентрації мідазоламу у плазмі крові (чутливий субстрат CYP3A) і декстрометорфану (чутливий субстрат CYP2D6) не змінювалися у присутності кобіметинібу.

#### Субстрати CYP1A2

*In vitro* кобіметиніб є можливим індуктором CYP1A2 і, таким чином, він може зменшувати експозицію субстратів цього ферменту, наприклад теофіліну. Дослідження клінічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися з метою оцінки клінічного значення цієї знахідки.

#### Субстрати BCRP

*In vitro* кобіметиніб є помірним інгібітором BCRP (білок резистентності раку молочної залози). Дослідження клінічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися з метою оцінки цієї знахідки, і не можна виключити клінічно значиме пригнічення BCRP у кишечнику.

### Інші протипухлинні засоби

#### Вемурафеніб

Немає даних щодо будь-якої клінічно значимої міжлікарської взаємодії між кобіметинібом і вемурафенібом у пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою, і тому корекція дози не рекомендується.

### Вплив кобіметинібу на системи транспортування лікарських засобів

Дослідження *in vitro* показали, що кобіметиніб не є субстратом транспортерів печінкового захоплення OATP1B1, OATP1B3 і OCT1, однак кобіметиніб слабо пригнічує ці транспортери. Клінічне значення цих знахідок не досліджувалося.

### Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

### **Особливості застосування.**

Перед початком лікування препаратом Котеллік® у комбінації з вемурафенібом слід підтвердити позитивний статус мутацій BRAF V600 меланоми у пацієнтів за допомогою валідованого тесту.

### Застосування препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування при лікуванні інгібітором BRAF

Існують обмежені дані щодо пацієнтів, які отримують комбінацію препарату Котеллік® з вемурафенібом, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередньому застосуванні інгібітору BRAF. Ці дані показують, що ефективність цієї комбінації буде меншою у таких пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому до призначення

комбінованої терапії пацієнтам, які одержували лікування інгібітором BRAF слід розглянути інші варіанти лікування. Послідовність схем лікування після прогресування при терапії інгібітором BRAF не встановлена.

#### Застосування препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом у пацієнтів з метастазами в головний мозок

Безпека і ефективність комбінованого лікування препаратами Котеллік® і вемурафеніб не вивчалися у пацієнтів з меланою з мутацією BRAF V600, яка метастазувала у головний мозок. Внутрішньочерепна активність кобіметинібу на сьогодні невідома (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

#### Кровотеча

Можуть виникати кровотечі, в тому числі великі кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, у яких є додаткові фактори ризику кровотеч, такі як метастази у мозок, та/або пацієнтам, які одночасно застосовують препарати, що збільшують ризик кровотечі (включаючи антитромбоцитарну або антикоагулянтну терапію). Інформацію щодо лікування кровотечі див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### Серозна ретинопатія

Серозна ретинопатія (накопичення рідини в шарах сітківки) спостерігалася у пацієнтів, які отримували лікування MEK-інгібіторами, включаючи препарат Котеллік® (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість явищ були представлені як хоріоретинопатія або відшарування сітківки.

Середній час до першої появи серозної ретинопатії становив 1 місяць (діапазон 0–9 місяців). Більшість випадків, які спостерігалися в клінічних дослідженнях, зникали, або їх тяжкість зменшувалась до безсимптомного ступеня 1 після перерви у лікуванні або зменшення дози.

Під час кожного відвідування стан пацієнтів слід оцінювати на предмет появи нових порушень зору або ускладнення вже наявних порушень. При виявленні нових порушень зору або ускладнення вже наявних порушень рекомендується проведення офтальмологічного обстеження. При діагностуванні серозної ретинопатії слід відкласти лікування препаратом Котеллік® до тих пір, поки інтенсивність візуальних симптомів не зменшиться до ступеня  $\leq 1$ . Серозну ретинопатію можна коригувати за допомогою переривання лікування, зменшення дози або припинення лікування (див. таблицю 1 у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### Дисфункція лівого шлуночка

Повідомлялося про зниження фракції викиду лівого шлуночка від початкового рівня у пацієнтів, які отримували препарат Котеллік® (див. розділ «Побічні реакції»). Середній час до першої появи цього явища становив 4 місяці (1–13 місяців).

Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати до початку лікування з метою визначення початкового значення, далі через перший місяць лікування, а потім – щонайменше кожні 3 місяці або за клінічними показаннями до припинення лікування. Зниження фракції викиду лівого шлуночка від початкового значення можна коригувати перериваючи лікування, зменшуючи дозу або припинивши лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Всім пацієнтам, у яких лікування відновлене із зниженням дози препарату Котеллік®, слід визначати фракцію викиду лівого шлуночка приблизно через 2 тижні, 4 тижні, 10 тижнів і 16 тижнів, а далі – за клінічними показаннями.

Пацієнти з початковим показником фракції викиду лівого шлуночка нижче встановленої нижньої межі норми або нижче 50% не вивчалися.

#### Відхилення від норми лабораторних показників з боку печінки

Відхилення від норми лабораторних показників з боку печінки можуть спостерігатися при застосуванні препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом і при застосуванні вемурафенібу в монотерапії (див. інструкцію для медичного застосування для даного лікарського засобу).

Відхилення від норми лабораторних показників з боку печінки, особливо підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і лужної фосфатази (ЛФ) спостерігалася у пацієнтів, які отримували лікування препаратами Котеллік® і вемурафеніб (див. розділ «Побічні реакції»).

Лабораторні показники функції печінки слід визначати до початку комбінованого лікування і щомісяця під час лікування, або частіше при наявності клінічних показань (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При відхиленні від норми лабораторних показників функції печінки 3 ступеня слід перервати лікування вемурафенібом або зменшити його дозу. При відхиленні від норми лабораторних показників функції печінки 4 ступеня слід перервати лікування або зменшити дозу, або відмінити лікування як препаратом Котеллік<sup>®</sup>, так і вемурафенібом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Рабдоміоліз та підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Надходили повідомлення про випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували препарат Котеллік<sup>®</sup> (див. розділ «Побічні реакції»).

При діагностуванні рабдоміолізу лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід перервати і проводити моніторинг рівнів КФК та інших симптомів до нормалізації клінічних проявів. Залежно від ступеня тяжкості рабдоміолізу може виникнути необхідність у зниженні дози або припиненні лікування препаратом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях підвищення рівня КФК ступенів 3 та 4, включаючи безсимптомне підвищення, у порівнянні з вихідним рівнем також спостерігалось у пацієнтів, які отримували препарат Котеллік<sup>®</sup> з вемурафенібом (див. розділ «Побічні реакції»). Середній час до першого підвищення рівня КФК ступенів 3 або 4 становив 16 днів (діапазон – від 11 днів до 10 місяців); середній час до повного зникнення симптомів становив 16 днів (діапазон – від 2 днів до 15 місяців).

Слід визначити рівні КФК та креатиніну у сироватці крові до початку лікування, щоб встановити їх вихідні значення, а потім контролювати щомісячно під час лікування або за клінічними показаннями. Якщо рівень КФК у сироватці крові підвищений, необхідно перевірити наявність ознак і симптомів рабдоміолізу або інших причин. Залежно від ступеня тяжкості симптомів або підвищення КФК може бути потрібно перервати лікування, знизити дозу або припинити застосування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Діарея

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup>, повідомлялося про випадки діареї ступеня  $\geq 3$  і тяжкої діареї.

Діарею слід лікувати за допомогою протидіарейних засобів і підтримуючої терапії. При виникненні діареї  $\geq 3$  ступеня, що виникає, не зважаючи на підтримуючу терапію, лікування препаратами Котеллік<sup>®</sup> і вемурафеніб слід відкласти до моменту зменшення інтенсивності діареї до ступеня  $\leq 1$ . При рецидиві діареї  $\geq 3$  ступеня дозу препаратів Котеллік<sup>®</sup> і вемурафеніб слід знизити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Непереносимість лактози

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, вродженим дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози слід проконсультуватися із лікарем та обговорити в індивідуальному порядку, чи перевищує користь застосування препарату ризику.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами: інгібітори СYP3A4

Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів СYP3A під час лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup>. Слід виявляти обережність при одночасному застосуванні помірних інгібіторів СYP3A4 з препаратом Котеллік<sup>®</sup>. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування із потужним чи помірним інгібітором СYP3A, стан пацієнтів слід ретельно контролювати на предмет безпеки і коригування дози у випадках, якщо це клінічно показано (див. таблицю 1 у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### Подовження QT

Якщо під час лікування QTс перевищує 500 мс, див. інструкцію для медичного застосування вемурафенібуму (розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

*Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності:* надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жінки репродуктивного віку

Жінкам дітородного віку слід порадити застосовувати два ефективні методи контрацепції, наприклад, презервативи або інші бар'єрні методи (із сперміцидом, при наявності) під час лікування препаратом Котеллік® і протягом щонайменше трьох місяців після припинення лікування.

Вагітність

Немає даних щодо застосування препарату Котеллік® вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріолетальність і вроджені вади великих судин і черепа. Препарат Котеллік® не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є вкрай необхідним, і лише після ретельної оцінки користі для матері і ризику для плода.

Годування груддю

Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік® слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки.

Фертильність

Немає даних щодо впливу кобіметинібу на фертильність людини. У тварин дослідження фертильності не проводились, однак спостерігався небажаний вплив на репродуктивні органи самиць. Клінічне значення цього впливу невідоме.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Препарат Котеллік® має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами. Про порушення зору повідомлялося у деяких пацієнтів, які отримували лікування кобіметинібом під час клінічних досліджень (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Пацієнтам слід порадити не керувати автотранспортом і не працювати з іншими механізмами при виникненні порушень зору або будь-яких інших побічних ефектів, що можуть впливати на їх здібності.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікування препаратом Котеллік® у комбінації з вемурафенібом слід розпочинати і проводити під наглядом кваліфікованого лікаря, досвідченого у сфері призначення протипухлинних лікарських засобів.

Перед початком цього лікування у пацієнтів слід підтвердити позитивний статус мутацій BRAF V600 меланоми за допомогою валідованого тесту (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Дози

Рекомендована доза препарату Котеллік® становить 60 мг (3 таблетки по 20 мг) один раз на добу.

Препарат Котеллік® приймають протягом 28-денного курсу. Кожна доза складається з трьох таблеток по 20 мг (60 мг), яку слід приймати один раз на добу протягом 21 дня безперервно (від 1-го дня до 21-го дня – період лікування), а потім роблять 7-денну перерву (від 22-го дня до 28-го дня – перерва у лікуванні). Кожен наступний курс лікування препаратом Котеллік® слід розпочинати протягом 7 днів після перерви у лікуванні.

Інформацію щодо дозування вемурафенібу див. у інструкції для медичного застосування даного лікарського засобу.

Тривалість лікування

Лікування препаратом Котеллік® слід продовжувати доти, доки спостерігається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності (див. таблицю 1 нижче).

### Пропущений прийом дози

Якщо прийом дози пропущений, її слід прийняти, але не пізніше ніж за 12 годин до прийому наступної дози для підтримання режиму дозування один раз на добу.

### Блювання

При виникненні блювання після прийому препарату Котеллік® пацієнту не слід приймати додаткову дозу в той самий день, а наступного дня лікування слід продовжити згідно з призначенням.

### Загальні рекомендації щодо модифікації дози

Рішення щодо зниження дози препарату Котеллік® або обох препаратів має базуватися на оцінці лікарем індивідуальної безпеки пацієнта або переносимості. Модифікацію дози препарату Котеллік® слід проводити незалежно від модифікації дози вемурафенібу.

Якщо прийом доз пропущено у зв'язку з токсичністю, ці дози не слід намагатися компенсувати. Після того, як доза була знижена, її не слід збільшувати згодом.

В таблиці 1 нижче наведені загальні рекомендації щодо корекції дози препарату Котеллік®.

Таблиця 1. Рекомендації щодо модифікації дози препарату Котеллік®

Ступінь (СТС-АЕ)*	Рекомендована доза препарату Котеллік®
Ступінь 1 або ступінь 2 (переносима)	Зниження дози не потрібне. Підтримували прийом препарату Котеллік® у дозі 60 мг один раз на добу (3 таблетки).
Ступінь 2 (непереносима) або ступінь 3/4	
1-ша поява	Припинити лікування до зменшення токсичності до ступеня $\leq 1$ , поновити лікування у дозі 40 мг один раз на добу (2 таблетки)
2-га поява	Припинити лікування до зменшення токсичності до ступеня $\leq 1$ , поновити лікування у дозі 20 мг один раз на добу (1 таблетка)
3-тя поява	Розглянути питання про постійну відміну

\* Інтенсивність клінічних небажаних явищ оцінювалась за Загальною термінологією критеріїв небажаних явищ, версія 4.0 (СТС-АЕ)

### Рекомендації щодо модифікації дози у зв'язку із кровотечею

Явища 4 ступеня або геморагічний інсульт: лікування препаратом Котеллік® слід перервати. Лікування препаратом Котеллік® слід остаточно припинити при кровотечах, пов'язаних із застосуванням препарату Котеллік®.

Явища 3 ступеня: лікування препаратом Котеллік® слід призупинити на час оцінки небажаного явища для уникнення потенційного впливу на його розвиток. Дані щодо ефективності модифікації дози препарату Котеллік® при кровотечах відсутні. При розгляді питання щодо відновлення лікування препаратом Котеллік® слід провести клінічну оцінку стану пацієнта. За наявності клінічних показань можна продовжувати застосування вемурафенібу при перериванні лікування препаратом Котеллік®.

### Рекомендації щодо корекції дози у зв'язку з дисфункцією лівого шлуночка

Слід розглянути питання про остаточну відміну лікування препаратом Котеллік®, якщо симптоми з боку серця пов'язані із застосуванням препарату Котеллік® і не зменшуються після тимчасового припинення.

Таблиця 2. Рекомендації щодо модифікації дози препарату Котеллік® для пацієнтів із зниженням фракції викиду лівого шлуночка від початкового рівня

Стан пацієнта	Значення фракції викиду лівого шлуночка	Рекомендована модифікація дози препарату Котеллік®	Значення фракції викиду лівого шлуночка після перерви у лікуванні	Рекомендована добова доза препарату Котеллік®
Безсимптомність	$\geq 50\%$ (або 40–49% і абсолютне зниження від початкового рівня $< 10\%$ )	Продовжити застосування у поточній дозі	Не застосовно	Не застосовно



	<40% (або 40–49% і $\geq 10\%$ абсолютне зниження від початкового рівня)	Припинити лікування на 2 тижні	Абсолютне зниження на <10% від початкового рівня	1-ша поява: 40 мг
				2-га поява: 20 мг
			<40% (або абсолютне зниження на $\geq 10\%$ від початкового рівня)	3-тя поява: остаточна відміна
				Постійна відміна
Симптомність	Не застосовно	Припинити лікування на 4 тижні	Симптоми відсутні, і абсолютне зниження <10% від початкового рівня	1-ша поява: 40 мг
				2-га поява: 20 мг
				3-тя поява: остаточна відміна
			Симптоми відсутні, і <40% (або абсолютне зниження на $\geq 10\%$ від початкового рівня)	Остаточна відміна
			Симптоми наявні незалежно від фракції викиду лівого шлуночка	Остаточна відміна

Лікування вемурафенібом може продовжуватися під час модифікації лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup>, якщо це клінічно показано.

Рекомендації щодо модифікації дози у зв'язку з рабдоміолізом та підвищенням рівня креатинфосфокінази (КФК)

Рабдоміоліз або симптоматичне підвищення рівня КФК

Лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід перервати. Якщо протягом 4 тижнів симптоми рабдоміолізу або рівень креатинфосфокінази (КФК) не зменшуються, то лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід остаточно припинити.

Якщо протягом 4 тижнів тяжкість захворювання зменшилась принаймні на один ступінь, то за наявності клінічних показань лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> можна відновити із застосуванням дози, зменшеної на 20 мг. За станом пацієнтів слід проводити ретельний нагляд. При модифікації дози препарату Котеллік<sup>®</sup> застосування вемурафенібу можна продовжувати.

Безсимптомне підвищення рівня КФК

Ступінь 4: Лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід перервати. Якщо протягом 4 тижнів після переривання лікування препаратом рівень КФК не знижується до ступеня  $\leq 3$ , то лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід остаточно припинити. Якщо протягом 4 тижнів після переривання лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> рівень КФК знижується до ступеня  $\leq 3$ , то за наявності клінічних показань лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> можна відновити із застосуванням дози, зменшеної на 20 мг, та ретельним наглядом за станом пацієнта. При модифікації дози препарату Котеллік<sup>®</sup> застосування вемурафенібу можна продовжувати.

Ступінь  $\leq 3$ : Після виключення рабдоміолізу модифікація дози препарату Котеллік<sup>®</sup> не потрібна.

Рекомендації щодо модифікації дози препарату Котеллік<sup>®</sup> при застосуванні з вемурафенібом

Відхилення від норми лабораторних показників функції печінки

Ступінь 1 та 2: при відхиленні від норми лабораторних показників функції печінки лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> і вемурафенібом слід продовжувати у призначеній дозі.

Ступінь 3: лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід продовжувати у призначеній дозі. Дозу вемурафенібу можна зменшити, якщо це клінічно прийнятно. Інформацію щодо дозування вемурафенібу див. у інструкції для медичного застосування даного лікарського засобу.

Ступінь 4: лікування препаратами Котеллік<sup>®</sup> і вемурафеніб слід перервати. При зменшенні відхилення від норми лабораторних показників функції печінки до ступеня  $\leq 1$  протягом 4 тижнів, лікування препаратом Котеллік<sup>®</sup> слід відновити, зменшивши дозу на 20 мг, а вемурафеніб застосувати у клінічно прийнятній дозі згідно з інструкцією для медичного

застосування даного лікарського засобу. Лікування препаратом Котеллік® і вемурафенібом слід припинити, якщо відхилення від норми лабораторних показників функції печінки не зменшилося до ступеня  $\leq 1$  протягом 4 тижнів або якщо відхилення від норми лабораторних показників функції печінки 4 ступеня виникає знову після початкового покращення.

#### *Чутливість до світла*

При виникненні чутливості до світла ступеня  $\leq 2$  (переносима) слід застосовувати підтримуючу терапію.

При виникненні чутливості до світла ступеня 2 (непереносима) або ступеня  $\geq 3$ : препарати Котеллік® і вемурафеніб слід відмінити до зменшення чутливості до ступеня  $\leq 1$ . Лікування можна розпочати без зміни дози препарату Котеллік®. Дозу вемурафенібуму слід знизити, якщо це клінічно прийнятно, див. інструкцію для медичного застосування даного лікарського засобу щодо подальшої інформації.

#### *Висип*

Висип може виникати при лікуванні як препаратом Котеллік®, так і вемурафенібом. Препарат Котеллік® та/або вемурафеніб можна тимчасово відмінити та/або зменшити їх дозу як клінічно показано.

При висипах ступеня  $\leq 2$  (переносимі) слід застосовувати підтримуючу терапію. Дозування препарату Котеллік® може бути продовжене без модифікації дози.

Вугреподібний висип ступеня 2 (непереносиме) або ступеня  $\geq 3$ : слід дотримуватися загальних рекомендацій щодо модифікації дози препарату Котеллік® (таблиця 1). Дозування вемурафенібуму можна продовжити при модифікації лікування препаратом Котеллік® (якщо клінічно показано).

Висип ступеня 2 (непереносимий) або ступеня  $\geq 3$  неугреподібний або макулопапульозний: застосування препарату Котеллік® можна продовжити без модифікації дози, якщо клінічно показано. Застосування вемурафенібуму можна тимчасово припинити та/або зменшити дозу, див. інструкцію для медичного застосування даного лікарського засобу щодо подальшої інформації.

#### *Подовження QT*

Якщо під час лікування QTc перевищує 500 мс, див. інструкцію для медичного застосування вемурафенібуму (див. розділ «Спосіб застосування та дози») щодо корекції дози вемурафенібуму. Модифікація дози препарату Котеллік® не потрібна при застосуванні у комбінації з вемурафенібом.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам віком  $\geq 65$  років корекція дози не потрібна.

##### *Порушення функції нирок*

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»). Дані щодо застосування препарату Котеллік® пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок обмежені, тому вплив не можна виключити. Препарат Котеллік® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок.

##### *Порушення функції печінки*

Корекція дози пацієнтам з порушенням функції печінки не рекомендується. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки може спостерігатися підвищення концентрації незв'язаного кобіметинібуму в плазмі крові порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). При застосуванні препарату Котеллік® можуть виникати відхилення лабораторних показників функції печінки, і слід виявляти обережність щодо пацієнтів з будь-яким ступенем порушення функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Пацієнти неєвропеїдної раси*

Безпека та ефективність препарату Котеллік® для пацієнтів не європеїдної раси не встановлена.

##### *Діти*

Безпека та ефективність препарату Котеллік® для дітей і підлітків віком до 18 років не встановлені. Даних немає.

#### Спосіб застосування

Препарат Котеллік® призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати цілими з водою. Препарат можна приймати з їжею або без їжі.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність препарату Котеллік® для дітей і підлітків віком до 18 років не встановлені.

#### ***Передозування.***

Даних щодо передозування в клінічних дослідженнях у людини немає. При підозрі на передозування лікування кобіметинібом слід відкласти і призначити підтримуючу терапію. Специфічного антидоту при передозуванні кобіметинібом немає.

#### ***Побічні реакції.***

##### Резюме профілю безпеки

Безпека препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом вивчалася у 247 пацієнтів з поширеною меланомою з мутацією BRAF V600 в дослідженні GO28141. Середній час до появи перших небажаних явищ  $\geq 3$  ступеня становив 0,6 місяця в групі застосування препаратів Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з 0,8 місяця в групі плацебо + вемурафеніб. Безпека застосування препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом також вивчалася у 129 пацієнтів з поширеною меланомою з мутацією BRAF V600 в дослідженні NO25395. Профіль безпеки у дослідженні NO25395 був порівнюваним з таким у дослідженні GO28141. У дослідженні GO28141, найбільш частими побічними реакціями ( $>20\%$ ), які спостерігалися з більшою частотою в групі застосування препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом, були діарея, висипання, нудота, підвищення температури, реакція фоточутливості, підвищення рівня АЛТ, АСТ, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові і блювання. Найбільш частими побічними реакціями ( $>20\%$ ), які спостерігалися з найвищою частотою в групі плацебо + вемурафеніб, були артралгія, алопеція і гіперкератоз. Слабкість спостерігалася з подібною частотою в обох групах.

Повний опис всіх побічних реакцій, асоційованих із лікуванням вемурафенібом, див. у короткій характеристиці вемурафенібу.

##### Перелік побічних реакцій

Побічні реакції визначено за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження III фази (GO28141), в якому вивчалася безпека і ефективність застосування препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом у порівнянні із застосуванням лише вемурафенібу раніше не лікованим пацієнтам з нерезектабельною місцево поширеною (стадія IIIc) або метастатичною меланомою (стадія IV) з мутацією BRAF V600.

Частоту побічних реакцій визначено на основі проведеного аналізу з безпеки у пацієнтів, яким застосовували кобіметиніб у комбінації з вемурафенібом з медіаною спостереження 11,2 місяця (дата завершення внесення даних – 19 вересня 2014 року).

Побічні реакції, які спостерігалися у пацієнтів з меланомою, подано нижче за класифікацією Система Орган Клас за MedDRA, частотою і ступенем тяжкості. Частоту класифіковано таким чином:

Дуже часто	$\geq 1/10$
часто	$\geq 1/100$ і $< 1/10$
нечасто	$\geq 1/1\ 000$ і $< 1/100$
Рідко	$\geq 1/10\ 000$ і $< 1/1\ 000$
Дуже рідко	$< 1/10\ 000$

Нижче наведено побічні реакції, які вважаються пов'язаними із застосуванням препарату Котеллік®. В кожній групі за частотою виникнення побічні реакції вказані у порядку

зменшення тяжкості і повідомлені відповідно до NCICTCAE v4.0 (загальні критерії токсичності) для оцінки токсичності в дослідженні GO28141.

Побічні реакції у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Котеллік® у комбінації з вемурафенібом у дослідженні GO28141<sup>^</sup>

*Доброякісні, злаякісні і неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи):* часто – базальноклітинна карцинома, шкірна плоскоклітинна карцинома\*\*, кератоакантома\*\*.

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:* дуже часто – анемія.

*Порушення з боку обміну речовин, метаболізму:* часто – дегідратація, гіпофосфатемія, гіпонатріємія, гіперглікемія.

*Порушення з боку органів зору:* дуже часто – серозна ретинопатія<sup>a</sup>, нечіткість зору; часто – порушення зору.

*Судинні розлади:* дуже часто – гіпертензія, кровотеча\*.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – пневмоніт.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – діарея, нудота, блювання.

*Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини:* дуже часто – фоточутливість<sup>b</sup>, висип, макуло-папульозний висип, вугреподібний дерматит, гіперкератоз\*\*.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:* нечасто – рабдоміоліз\*\*\*.

*Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:* дуже часто – підвищення температури, лихоманка.

*Дослідження:* дуже часто – збільшення рівня креатинфосфокінази, АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), рівня лужної фосфатази в крові; часто – зменшення фракції викиду, підвищення рівня білірубину в крові.

<sup>^</sup> Дата завершення внесення даних – 19 вересня 2014 року.

\* Див. підрозділ *Кровотеча* у розділі «Опис окремих побічних реакцій»

\*\* Див. підрозділ *Шкірна плоскоклітинна карцинома, кератоакантома і гіперкератоз* у розділі «Опис окремих побічних реакцій».

\*\*\* Див. підрозділ «Рабдоміоліз» у розділі «Опис окремих побічних реакцій».

<sup>a</sup> Включає хоріоретинопатію і відшарування сітківки, що свідчить про серозну ретинопатію (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>b</sup> Об'єднані дані включають звіти про реакції фоточутливості, сонячний опік, сонячний дерматит, актинічний еластоз.

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Кровотеча*

Кровотечі спостерігалися частіше в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з плацебо + вемурафеніб (усі типи і ступені: 13% у порівнянні з 7%). Середній час до першої появи становив 6,1 місяця у групі застосування комбінації препарату Котеллік® з вемурафенібом.

Більшість явищ були ступеня 1 або 2 та не вважалися серйозними. Більшість побічних реакцій зникали без зміни дози препарату Котеллік®. У постмаркетинговий період повідомляли про великі кровотечі (включаючи внутрішньочерепні крововиливи та кровотечі зі шлунково-кишкового тракту). Ризик кровотечі може підвищуватися при одночасному застосуванні антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії. У разі виникнення кровотечі лікування слід проводити за клінічними показаннями (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Рабдоміоліз*

Про випадки рабдоміолізу повідомляли у постмаркетинговий період. Симптоми рабдоміолізу вимагають відповідного клінічного обстеження та лікування за показаннями, одночасно з модифікацією дози препарату Котеллік® або із припиненням застосування препарату, залежно від ступеня тяжкості побічних реакцій (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Фоточутливість*

Фоточутливість спостерігалася з вищою частотою в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з плацебо + вемурафеніб (47% у порівнянні

з 35%). Більшість явищ були ступеня 1 або 2, при цьому події ступеня  $\geq 3$  виникли у 4% пацієнтів в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з 0% в групі плацебо + вемурафеніб.

Не спостерігалось очевидної тенденції щодо часу появи явищ ступеня  $\geq 3$ . Прояви чутливості до світла ступеня  $\geq 3$  в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб в основному лікували за допомогою лікарських засобів для місцевого застосування у поєднанні з перериванням застосування обох препаратів: кобіметинібу і вемурафенібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Не спостерігалось подій фототоксичності при застосуванні препарату Котеллік® у режимі монотерапії.

#### *Шкірна плоскоклітинна карцинома, кератоакантома і гіперкератоз*

Шкірна плоскоклітинна карцинома спостерігалась з меншою частотою в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з плацебо + вемурафеніб (всі ступені: 3% у порівнянні з 13%). Про кератоакантому повідомлялося з меншою частотою в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з плацебо + вемурафеніб (всі ступені: 2% у порівнянні з 9%). Гіперкератоз спостерігався з меншою частотою в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з плацебо + вемурафеніб (всі ступені: 11% у порівнянні з 30%).

#### *Серозна ретинопатія*

Випадки серозної ретинопатії спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Котеллік® (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам, які повідомляють про нові порушення зору або про посилення вже наявних порушень зору, рекомендується провести офтальмологічне обстеження. Серозну ретинопатію можна контролювати за допомогою переривання лікування, зниження дози або відміни лікування (див. таблицю 1 у розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### *Дисфункція лівого шлуночка*

Зниження фракції викиду лівого шлуночка від початкового рівня спостерігалось у пацієнтів, які отримували препарат Котеллік® (див. розділ «Особливості застосування»). Фракцію викиду лівого шлуночка слід визначати до початку лікування з метою встановлення початкових значень, і далі через перший місяць лікування, а потім щонайменше кожні 3 місяці або згідно з клінічними показаннями до моменту відміни лікування. Зниження фракції викиду лівого шлуночка від початкового значення можна контролювати за допомогою переривання лікування, зниження дози або відміни лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Відхилення від норми лабораторних показників*

##### Відхилення від норми лабораторних показників функції печінки

Відхилення від норми лабораторних показників функції печінки, зокрема АЛТ, АСТ і лужної фосфатази, спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Котеллік® у комбінації з вемурафенібом (див. розділ «Особливості застосування»).

Показники функції печінки слід визначати до початку комбінованого лікування і щомісяця під час лікування, або частіше, якщо для цього є клінічні показання (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### Підвищення рівня креатинфосфокінази в крові

Безсимптомне підвищення рівня креатинфосфокінази в крові спостерігалось з вищою частотою в групі комбінованого застосування препарату Котеллік® + вемурафеніб у порівнянні з плацебо + вемурафеніб у дослідженні GO28141 (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). По 1 випадку рабдоміолізу із одночасним підвищенням рівня креатинфосфокінази в крові зафіксовано в кожній групі лікування цього дослідження.

В Таблиці 3 наведена частота виміряних відхилень від норми лабораторних показників функції печінки і підвищенням рівня креатинфосфокінази всіх ступенів і ступенів 3–4.

Таблиця 3. Лабораторні показники функції печінки та інші лабораторні показники в дослідженні III фази GO28141

Зміни повідомлених лабораторних даних	Кобіметиніб + вемурафеніб (n = 247) (%)		Плацебо + вемурафеніб (n = 246) (%)	
	Всі ступені	Ступені 3–4	Всі ступені	Ступені 3–4
<b>Функціональна печінкова проба</b>				
Підвищення рівня лужної фосфатази	69	7	55	3
Підвищення рівня АЛТ	67	11	54	5
Підвищення рівня АСТ	71	7	43	2
Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	62	20	59	17
Підвищення рівня білірубину в крові	33	2	43	1
<b>Відхилення з боку інших лабораторних показників</b>				
Підвищення рівня креатинфосфокінази в крові	65	12	14	<1

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

У дослідженні III фази застосування препарату Котеллік® у комбінації з вемурафенібом пацієнтам з нерезектабельною чи метастатичною меланомою (n=247), 183 пацієнтів (74%) були віком <65 років і 44 пацієнти (18%) були віком 65–74 роки, 16 (6%) були віком 75–84 роки і 4 пацієнти (2%) були віком ≥85 років. Кількість пацієнтів, у яких розвинулися побічні явища, була подібною серед пацієнтів віком <65 років і пацієнтів віком ≥65 років. У пацієнтів віком ≥65 років більш часто розвивалися серйозні побічні реакції і побічні реакції, спричинили відміну кобіметинібу, у порівнянні з пацієнтами віком <65 років.

#### *Порушення функції нирок*

Дослідження фармакокінетики у осіб з порушенням функції нирок не проводились. Корекція дози не рекомендується пацієнтам з легкою чи помірною нирковою недостатністю на основі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу. Дані щодо застосування препарату Котеллік® пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю обмежені. Препарат Котеллік® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

#### *Порушення функції печінки*

Корекція дози пацієнтам з порушенням функції печінки не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

### **Термін придатності.**

4 роки

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 21 таблетці у прозорому, двошаровому блістері із полівінілхлориду (ПВХ) / полівініліденхлориду (ПВДХ) [контактний матеріал], з покривною фольгою. По 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош ЛТД

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Віадуктштрассе 33, 4051 Базель, Швейцарія

**Дата останнього перегляду.**

07.11.2018