

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**КОТЕЛЛИК (COTELLIC®)**

### **Регистрационный номер**

ЛП-003464

### **Торговое наименование**

Котеллик

### **Международное непатентованное название**

Кобиметиниб

### **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующее вещество:* кобиметиниб – 20.00 мг (в виде кобиметиниба гемифумарата – 22.20 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 54.72 мг; лактозы моногидрат – 36.48 мг, кроскармеллоза натрия – 4.80 мг, магния стеарат – 1.80 мг;

*пленочная оболочка*<sup>1</sup>: поливиниловый спирт – 1.92 мг, титана диоксид (E171) – 1.20 мг, макрогол<sup>2</sup> – 0.97 мг, тальк – 0.71 мг.

<sup>1</sup> Допускается использование коммерчески доступной смеси для нанесения пленочной оболочки идентичного состава (например, Opadry II White 85F18422).

<sup>2</sup> Синоним – полиэтиленгликоль, PEG 3350.

### **Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «COB».

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор.

**Код АТХ**

[L01XE38]

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### Механизм действия

Путь митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) / внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK (Extracellular signal Regulated Kinase) является основным путем передачи сигнала, который регулирует пролиферацию клеток, клеточный цикл, выживаемость клеток, ангиогенез и миграцию клеток.

Препарат Котеллик – пероральный высокоселективный аллостерический ингибитор киназ MEK1/2 (MAPK/ERK Kinase). В биохимических и цитологических исследованиях кобиметиниб продемонстрировал высокую ингибирующую способность, а также активность в отношении широкого спектра опухолей *in vivo* на моделях ксенотрансплантата опухолей, включая опухоли, несущие мутации BRAF и KRAS.

В биохимических и структурных исследованиях было показано взаимодействие кобиметиниба с MEK, с незначительной чувствительностью к динамическим конформационным изменениям, наблюдаемым при переходе MEK в фосфорилированную форму. Как результат, кобиметиниб сохраняет связывающую способность и ингибирующую активность при фосфорилировании MEK. Кобиметиниб показал наиболее высокую активность в отношении линий опухолевых клеток и опухолей с высокими уровнями фосфорилирования MEK, что часто наблюдается в опухолях с мутациями BRAF.

В доклинических исследованиях обработка кобиметинибом MAPK-дисрегулированных опухолевых клеток и опухолей приводит к фосфорилированию киназ ERK1/2, единственных известных субстратов MEK1/2.

Передача сигнала по MAPK-пути зависит от активности киназ ERK1/2, которые фосфорилируют белковые мишени в цитоплазме и ядре, в свою очередь индуцирующие прогрессирование клеточного цикла, пролиферацию клеток, выживаемость и миграцию клеток. Таким образом, кобиметиниб противодействует промитогенной и онкогенной активности, индуцируемой через MAPK-путь, за счет ингибирования MEK1/2.

Комбинация вемурафениба и препарата Котеллик ингибирует реактивацию MAPK-пути через MEK1/2 за счет одновременного воздействия на BRAF и MEK, приводя к более выраженному подавлению передачи сигналов, апоптозу большего числа опухолевых

клеток и усилению опухолевых ответов в доклинических моделях по сравнению с монотерапией вемурафенибом.

### ***Доклинические данные по безопасности***

#### ***Канцерогенность***

Исследования канцерогенности кобиметиниба не проводились.

#### ***Мутагенность***

Стандартные исследования генотоксичности дали отрицательные результаты.

#### ***Прочее***

#### ***Удлинение интервала QT***

В условиях *in vitro* кобиметиниб вызывает умеренно выраженное ингибирование ионного hERG-канала (концентрация, необходимая для ингибирования hERG-канала (IC50) = 0.5 мкМ [266 нг/мл]), что приблизительно в 18 раз больше, чем максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) при применении в дозе 60 мг ( $C_{max}$  несвязанного препарата = 14 нг/мл [0.03 мкМ]).

При лечении пациентов препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом не отмечалось дополнительного клинического влияния на удлинение интервала QT.

#### ***Оценка общей токсичности***

В исследованиях токсичности у крыс и собак были выявлены в целом обратимые дегенеративные изменения в костном мозге, желудочно-кишечном тракте, коже, тимусе, надпочечниках, печени, селезенке, лимфатических узлах, почках, сердце, яичниках и влагалище при экспозиции в плазме ниже клинически эффективного уровня.

Доклинические исследования не выявили специфических рисков для человека (на основании результатов стандартных фармакологических исследований по безопасности и генотоксичности).

### ***Фармакокинетика***

#### ***Всасывание***

При приеме кобиметиниба в дозе 60 мг у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается умеренная скорость всасывания с медианой времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) 2.4 часа. Средние показатели  $C_{max}$  в равновесном состоянии и площади под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-24}$ ) составляют 273 нг/мл и 4340 нг\*ч/мл, соответственно. Среднее значение коэффициента накопления в равновесном состоянии составляет приблизительно 2.4.

Кобиметиниб обладает линейной фармакокинетикой в диапазоне доз от приблизительно 3.5 мг до 100 мг.

Абсолютная биодоступность кобиметиниба у здоровых лиц составляет 45.9%. У здоровых лиц было показано, что кобиметиниб интенсивно метаболизируется и выводится через кишечник. Степень всасывания составляет приблизительно 88%, что указывает на высокий уровень всасывания и пресистемный метаболизм.

Фармакокинетика кобиметиниба не изменяется при приеме препарата с пищей (в том числе и с высоким содержанием жиров) по сравнению с приемом натощак у здоровых лиц. Поскольку пища не влияет на фармакокинетику кобиметиниба, препарат можно принимать независимо от приема пищи.

#### *Распределение*

Связывание кобиметиниба с белками плазмы *in vitro* составляет 94.8%. При этом не наблюдается преимущественного связывания с эритроцитами человека (соотношение кровь-плазма 0.93).

Объем распределения у здоровых лиц, получивших дозу 2 мг внутривенно (в/в), составляет 1050 л. По данным популяционного фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения у онкологических больных составляет 806 л.

#### *Метаболизм*

Соотношение кобиметиниба и его метаболитов было изучено в ходе исследования массового баланса у здоровых лиц.

В среднем, 94% дозы восстанавливается в течение 17 дней. Кобиметиниб интенсивно метаболизируется и выводится через кишечник; при этом не отмечается преобладания ни одного из метаболитов.

Основные пути метаболизма кобиметиниба – окисление с помощью изофермента CYP3A и глюкуронирование с помощью изофермента UGT2B7. Кобиметиниб является основным веществом, выявляемым в плазме крови. Доля окисленных метаболитов в плазме крови составляет не более 10% от общего числа циркулирующей радиоактивности, при этом специфических для человека метаболитов не выявлено.

Доля неизмененного препарата в кале и моче составляет 6.6% и 1.6% от введенной дозы, соответственно, что указывает на то, что кобиметиниб преимущественно подвергается метаболизму и в незначительном количестве выводится почками. Данные *in vitro* показывают, что кобиметиниб не является ингибитором OAT1, OAT3 или OCT2.

#### *Выведение*

После в/в введения кобиметиниба в дозе 2 мг средний клиренс составляет 10.7 л/ч. Средний кажущийся клиренс у онкологических больных после перорального приема кобиметиниба в дозе 60 мг составляет 13.8 л/ч.

Средний период полувыведения кобиметиниба составляет 43.6 часов (диапазон от 23.1 до 69.6 часов).

#### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

По данным популяционного фармакокинетического анализа пол, раса, этническая принадлежность, исходная оценка по ECOG, а также легкое и умеренное нарушение функции почек не влияют на фармакокинетику кобиметиниба.

Статистически значимыми ковариантами для клиренса и объема распределения кобиметиниба являются возраст и масса тела, соответственно. Однако согласно результатам анализа чувствительности ни одна из этих ковариант не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию в равновесном состоянии.

#### *Пол*

По данным популяционного фармакокинетического анализа пол не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба.

#### *Лица пожилого возраста*

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

По данным доклинических исследований и исследований массового баланса, кобиметиниб преимущественно подвергается метаболизму с минимальным выведением почками.

Специальные исследования фармакокинетики кобиметиниба у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек, а также у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК)  $\geq 90$  мл/мин) КК не оказывает значимого влияния на экспозицию кобиметиниба.

По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести не влияет на экспозицию кобиметиниба.

Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Фармакокинетику кобиметиниба оценивали у пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью), у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью), у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и у здоровых лиц. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени по сравнению со здоровыми лицами системная экспозиция после

применения однократной дозы кобиметиниба была сходной. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени отмечались более низкие экспозиции кобиметиниба (среднее геометрическое соотношение  $AUC_{0-\infty}$  составляет 0.69 по сравнению со здоровыми лицами).

Данное явление не считается клинически значимым. Таким образом, пациентам с нарушением функции печени при применении препарата Котеллик коррекция дозы не рекомендуется.

### **Показания к применению**

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к кобиметинибу и к другим компонентам препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Одновременный прием с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A и мощными ингибиторами изофермента CYP3A.

Тяжелые нарушения функции почек.

### **С осторожностью**

Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Отсутствуют данные по применению препарата Котеллик у беременных женщин.

Доклинические исследования показали, что у животных кобиметиниб приводит к гибели эмбрионов и вызывает пороки развития магистральных сосудов и черепа у плода при клинически значимых экспозициях (приблизительно в 0.9-1.4 раза превышающих клиническую экспозицию AUC в плазме крови человека).

#### ***Контрацепция у женщин и мужчин***

Необходимо использовать два эффективных метода контрацепции во время лечения препаратом Котеллик и в течение, как минимум, трех месяцев после прекращения лечения.

### Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли кобиметиниб с грудным молоком. Нельзя исключить риск для новорожденных/грудных детей. Решение о рекомендации грудного вскармливания или назначении препарата Котеллик должно приниматься в зависимости от необходимости лечения препаратом для матери.

### Фертильность

Влияние кобиметиниба на фертильность у человека неизвестно.

Специальные доклинические исследования по изучению возможного негативного влияния препарата Котеллик на фертильность не проводились.

В токсикологических исследованиях у животных наблюдались дегенеративные изменения в репродуктивных тканях, в том числе повышение уровня апоптоза/некроза желтых тел и семенных пузырьков, эпителиальных клеток придатка яичка и влагалища, а также эпителиальных клеток придатка яичка.

### **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом Котеллик должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Перед применением препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом должен быть проведен валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации.

При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом см. также инструкцию по медицинскому применению вемурафениба.

### ***Стандартный режим дозирования***

Рекомендуемая доза препарата Котеллик составляет 60 мг (**три таблетки по 20 мг**) **внутри, один раз в сутки.**

Препарат Котеллик необходимо принимать 28-дневными циклами.

Каждая доза препарата Котеллик состоит из трех таблеток по 20 мг (60 мг), и ее следует принимать один раз в сутки в течение 21 дня (период лечения с 1 по 21 день) с последующим 7-дневным перерывом в лечении препаратом Котеллик (перерыв в лечении с 22 по 28 день).

Каждую дозу (три таблетки по 20 мг на один прием) можно принимать независимо от приема пищи.

Таблетки препарата Котеллик следует проглатывать целиком, запивая водой.

### ***Продолжительность лечения***

Лечение препаратом Котеллик следует продолжать до тех пор, пока сохраняется польза для пациента или до развития непереносимой токсичности.

### *Задержка приема или пропущенные дозы*

В случае если до приема следующей дозы осталось 12 и более часов, следует принять препарат Котеллик с целью сохранения схемы лечения с приемом один раз в сутки. Если до приема следующей дозы осталось менее 12 часов, лечение следует продолжить на следующий день согласно назначенной схеме.

### *Рвота*

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

### *Изменение дозы*

Изменение дозы препарата Котеллик должно основываться на оценке лечащим врачом безопасности и переносимости препарата у конкретного пациента.

Если пропуск дозы связан с появлением токсичности, пропущенные дозы не следует восполнять.

После снижения дозы препарата в дальнейшем не следует вновь повышать дозу.

Изменение дозы препарата Котеллик не зависит от изменения дозы вемурафениба.

Решение об уменьшении дозы одного или обоих препаратов должно быть основано на клинической оценке.

В таблице 1 ниже приведены общие рекомендации по изменению дозы препарата Котеллик.

Таблица 1. Общие рекомендации по снижению дозы препарата Котеллик.

<b>Степень тяжести нежелательных явлений*</b>	<b>Рекомендованная доза препарата Котеллик</b>
<b>Степень 1 или степень 2 (переносимая)</b>	Без снижения дозы.
<b>Степень 2 (непереносимая) или степень 3/4</b>	
1 проявление	Прерывание лечения до $\leq 1$ степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 40 мг один раз в сутки
2 проявление	Прерывание лечения до $\leq 1$ степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 20 мг один раз в сутки
3 проявление	Рассмотреть прекращение лечения

\* Степень тяжести нежелательных явлений в соответствии с Общими критериями токсичности нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.0

### *Изменение дозы при развитии отдельных нежелательных реакций*

#### *Кровотечение*



При возникновении кровотечений 4 степени тяжести или кровоизлияния в мозг (всех степеней) следует прервать лечение препаратом Котеллик. Если возникновение кровотечения связано с применением препарата Котеллик, терапия данным препаратом должна быть полностью прекращена.

При развитии кровотечений 3 степени тяжести следует прервать лечение препаратом Котеллик. Решение о возобновлении терапии должно быть принято лечащим врачом на основании оценки клинической картины. Данные касательно эффективности модификации дозы препарата Котеллик в случае возникновения кровотечений отсутствуют.

Лечение вемурафенибом может быть продолжено при прерывании лечения препаратом Котеллик (при наличии клинических показаний).

#### *Дисфункция левого желудочка*

Следует рассмотреть необходимость полного прекращения лечения препаратом Котеллик, если симптомы со стороны сердца связаны с лечением данным препаратом и в том случае, если не произошло улучшения после временного прерывания лечения.

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

Пациент	Показатель ФВЛЖ	Рекомендованное изменение дозы препарата Котеллик	Показатель ФВЛЖ после перерыва в лечении	Рекомендованная суточная доза препарата Котеллик
Без симптомов	≥50% (или 40-49% и снижение <10% абсолютного показателя от исходного уровня)	Продолжить лечение в текущей дозе	-	-
	<40% (или 40-49% и снижение ≥10% абсолютного показателя от исходного уровня)	Прерывание лечения на 2 недели	снижение <10% абсолютного показателя от исходного уровня	1 появление: 40 мг 2 появление: 20 мг 3 появление: полная отмена
			<40% (или снижение ≥10% абсолютного показателя от исходного уровня)	Полная отмена
	Не применимо		Без симптомов и снижение <10%	1 появление: 40 мг 2 появление: 20 мг

С симптомам и		Прерывание лечения на 4 недели	абсолютного показателя от исходного уровня	3 появление: полная отмена
			Без симптомов и <40% (или снижение $\geq 10\%$ абсолютного показателя от исходного уровня)	Полная отмена
			С симптомами, независимо от ФВЛЖ	Полная отмена

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

*Рабдомиолиз и повышение активности креатинфосфокиназы*

- При возникновении рабдомиолиза или симптоматического повышения активности креатинфосфокиназы (КФК) лечение препаратом Котеллик следует прервать. Если тяжесть уменьшилась, по меньшей мере, на одну степень в течение 4 недель, применение препарата Котеллик следует возобновить в дозе, сниженной на 20 мг, в соответствии с клиническими показаниями. Лечение вемурафенибом может быть продолжено при изменении схемы терапии препаратом Котеллик (при наличии клинических показаний). Лечение препаратом Котеллик следует полностью прекратить, если тяжесть рабдомиолиза или симптоматического повышения активности КФК не снизилась в течение 4 недель.
- Бессимптомное повышение активности КФК:  
 $\leq 3$  степени тяжести: у пациентов с бессимптомным повышением активности КФК нет необходимости изменять дозу препарата Котеллик или прерывать его прием.  
4 степень тяжести: лечение препаратом Котеллик следует прервать. Если тяжесть явления уменьшилась до  $\leq 3$ -й степени в течение 4 недель, применение препарата Котеллик в соответствии с клиническими показаниями следует возобновить в дозе, сниженной на 20 мг. Лечение вемурафенибом может быть продолжено при изменении схемы терапии препаратом Котеллик (при наличии клинических показаний). Лечение препаратом Котеллик следует полностью прекратить, если активность КФК не снизилась до  $\leq 3$ -й степени в течение 4 недель после прерывания терапии.

*Отклонения лабораторных показателей функции печени*

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

3 степень тяжести: следует продолжить лечение препаратом Котеллик в назначенной дозе. Доза вемурафениба может быть снижена в соответствии с клиническими показаниями (см. инструкцию по медицинскому применению вемурафениба).

4 степень тяжести: лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом следует прервать. Если отклонения лабораторных показателей функции печени уменьшились до  $\leq 1$  степени тяжести в течение 4 недель, применение препарата Котеллик следует возобновить в дозе, сниженной на 20 мг, применение вемурафениба следует возобновить в соответствии с клиническими показаниями согласно инструкции по медицинскому применению вемурафениба.

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

#### *Фоточувствительность*

Ведение пациентов с фоточувствительностью  $\leq 2$  степени тяжести (переносимой) должно включать поддерживающую терапию.

В случае развития фоточувствительности 2 степени (непереносимой) или  $\geq 3$  степени лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом необходимо прервать до уменьшения тяжести симптомов до  $\leq 1$  степени. Лечение может быть возобновлено без изменения дозы препарата Котеллик.

Дозу вемурафениба необходимо снизить согласно инструкции по применению вемурафениба (см. инструкцию по медицинскому применению вемурафениба).

#### *Сыпь*

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

Дополнительно, при развитии сыпи:

- $\leq 2$  степени (переносимой) – ведение пациентов должно включать поддерживающую терапию, лечение препаратом Котеллик может быть продолжено без изменения дозы;
- 2 степени (непереносимой) или  $\geq 3$  степени:
  - ✓ *акнеиформная сыпь*: необходимо следовать общим рекомендациям по изменению дозы препарата Котеллик согласно таблице 1; лечение

вемурафенибом может быть продолжено при изменении схемы терапии препаратом Котеллик (при наличии клинических показаний);

- ✓ *неакнеиформная или макуло-папулезная сыпь*: лечение препаратом Котеллик может быть продолжено без изменения дозы (по клиническим показаниям); лечение вемурафенибом может быть временно прервано и/или его доза снижена (см. инструкцию по медицинскому применению вемурафениба).

#### *Окклюзия вен сетчатки*

В случае возникновения окклюзии вен сетчатки терапия препаратом Котеллик должна быть прекращена.

#### ***Дозирование в особых случаях***

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы препарата Котеллик у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет не требуется.

##### *Пациенты детского возраста и подростки*

Безопасность и эффективность препарата Котеллик у детей и подростков (<18 лет) не установлены.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется.

Безопасность и эффективность препарата Котеллик у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не установлены.

##### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не рекомендуется. При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени.

#### **Побочное действие**

##### ***Клинические исследования***

У пациентов с поздними стадиями меланомы с BRAF V600 мутацией при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом медиана времени до появления первых нежелательных явлений  $\geq 3$  степени составила 0.6 месяцев.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0.1\%$  и  $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0.01\%$  и  $< 0.1\%$ ), очень редко ( $< 0.01\%$ ).

Ниже представлены нежелательные реакции (всех степеней), зарегистрированные при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – анемия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – серозная ретинопатия (включая явления хориоретинопатии и отслойки сетчатки, как показатель серозной ретинопатии), снижение остроты зрения; часто – расстройство зрения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – пирексия, озноб.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – обезвоживание, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипергликемия.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* часто – базальноклеточный рак, кожная плоскоклеточная карцинома\*, кератоакантома\*.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – фоточувствительность (включает реакции фоточувствительности, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз), сыпь, макуло-папулезная сыпь, акнеiformный дерматит, гиперкератоз\*.

*Нарушения со стороны сосудов:* очень часто – повышение артериального давления, кровотечение\*\*.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – пневмонит.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто – повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гипокалиемия, гипоальбуминемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, повышение концентрации креатинина, лимфопения, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина; часто – снижение фракции выброса.

\* См. подраздел «Кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома и гиперкератоз».

\*\*См. подраздел «Кровотечение».

### ***Дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям***

#### ***Кровотечение***

Явления кровотечения (всех видов и степеней тяжести) чаще регистрировали при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом по сравнению с контрольной группой, получавшей монотерапию вемурафенибом (13% по сравнению с 7%). При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом наблюдалась

более высокая частота кровоизлияний в мозг (1% по сравнению с 0%), кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (4% по сравнению с 1%), кровотечений из органов репродуктивной системы (2% по сравнению с <1%) и гематурии (3% по сравнению с 1%). Большинство явлений относились к 1 или 2 степени и были несерьезными (12% по сравнению с 7%) и разрешились полностью или частично без изменения дозы препарата Котеллик. Явления 3-4 степени развились у 1% пациентов в каждой из групп.

#### *Фоточувствительность*

Реакции фоточувствительности наблюдались с более высокой частотой при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом по сравнению с контрольной группой, получавшей монотерапию вемурафенибом (47% по сравнению с 35%).

Большинство явлений были 1 или 2 степени, а явления  $\geq 3$  степени возникали у 4% пациентов при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом и не наблюдались в контрольной группе (0%).

Не наблюдалось каких-либо закономерностей по времени до возникновения явлений  $\geq 3$  степени. При возникновении явлений фоточувствительности  $\geq 3$  степени у пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, проводили преимущественно местную терапию в сочетании с прерыванием терапии обоими препаратами.

При проведении монотерапии кобиметинибом не наблюдалось признаков фототоксичности.

#### *Кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома и гиперкератоз*

При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом по сравнению с контрольной группой, получавшей монотерапию вемурафенибом, реже регистрировали следующие нежелательные явления: кожную плоскоклеточную карциному (всех степеней: 3% по сравнению с 13%), кератоакантому (всех степеней: 2% по сравнению с 9%), гиперкератоз (всех степеней: 11% по сравнению с 30%).

#### *Серозная ретинопатия*

У пациентов, получавших препарат Котеллик, отмечались случаи серозной ретинопатии. Пациентам, у которых впервые возникли или усилились нарушения зрения, рекомендовано пройти офтальмологическое обследование. Ведение пациентов с серозной ретинопатией включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии. Окклюзия вен сетчатки отмечалась у одного пациента в каждой из групп терапии (в группе применения препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом и в контрольной группе, получавшей монотерапию вемурафенибом).

#### *Дисфункция левого желудочка*

У пациентов, получавших препарат Котеллик, отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) относительно исходного показателя.

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

### ***Отклонения лабораторных показателей***

#### ***Отклонения лабораторных показателей функции печени***

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

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

#### ***Повышение активности КФК***

Бессимптомное повышение активности КФК крови чаще встречалось при применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом по сравнению с контрольной группой, получавшей монотерапию вемурафенибом (всех степеней: 70% по сравнению с 14%; 3-4 степени: 12% по сравнению с <1%). Было отмечено по одному случаю рабдомиолиза с одновременным повышением активности КФК крови в каждой из групп.

### ***Пострегистрационное применение***

При пострегистрационном применении препарата Котеллик отмечались следующие нежелательные лекарственные реакции.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* рабдомиолиз.

### **Передозировка**

В клинических исследованиях не наблюдалось случаев передозировки. В случае предполагаемой передозировки лечение препаратом Котеллик следует приостановить и начать проведение поддерживающей терапии. Специфического антидота, который можно было бы использовать в случаях передозировки препаратом Котеллик, не существует.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### ***Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на кобиметиниб***

##### ***Ингибиторы изофермента CYP3A***

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

#### *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A*

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

#### *Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A*

Следует соблюдать осторожность при применении кобиметиниба одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Примеры умеренных ингибиторов изофермента CYP3A включают, но не ограничиваются амиодароном, эритромицином, флуконазолом, миконазолом, дилтиаземом, верапамилом, делавирдином, ампренавиром, фосампренавиром, иматинибом. При одновременном применении кобиметиниба с умеренным ингибитором изофермента CYP3A следует тщательно следить за безопасностью пациентов.

#### *Слабые ингибиторы изофермента CYP3A*

Кобиметиниб можно применять одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A без коррекции дозы.

#### *Индукторы изофермента CYP3A*

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



одновременном применении с умеренными и мощными индукторами изофермента CYP3A.

#### *Ингибиторы P-гликопротеина*

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

#### *Препараты, понижающие кислотность*

Одновременное применение ингибитора протонного насоса не оказывает влияния на фармакокинетику кобиметиниба. Для определения влияния повышения pH желудка кобиметиниб назначали здоровым лицам совместно с рабепразолом (ингибитором протонного насоса). При этом повышение pH желудка не влияло на всасывание кобиметиниба.

#### ***Влияние кобиметиниба на сопутствующие лекарственные препараты***

##### *Субстраты изоферментов CYP3A и CYP2D6*

Клиническое исследование лекарственных взаимодействий у пациентов с онкологическим заболеванием показало, что в присутствии кобиметиниба концентрации мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A) и декстрометорфана (чувствительного субстрата CYP2D6) в плазме крови не менялись.

##### *Субстраты изофермента CYP1A2*

Кобиметиниб является потенциальным индуктором изофермента CYP1A2 *in vitro*, таким образом, вероятно снижение экспозиции субстратов данного фермента, например, теofilлина. Клинических исследований лекарственных взаимодействий для оценки клинической значимости данного явления не проводилось.

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

Кобиметиниб является умеренным ингибитором BCRP *in vitro*. Клинических исследований лекарственных взаимодействий для оценки данного явления не проводилось. Клиническая значимость ингибирования интестинального BCRP не может быть исключена.

#### ***Другие противоопухолевые препараты***

##### *Вемурафениб*

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

#### ***Влияние кобиметиниба на транспортные системы лекарственных препаратов***

В исследованиях *in vitro* показано, что кобиметиниб не является субстратом транспортных белков OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, являясь слабым ингибитором этих транспортных белков.

Клиническая значимость этих данных не установлена.

### **Особые указания**

При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом необходимо также внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению вемурафениба.

#### ***Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с прогрессированием заболевания при применении ингибитора BRAF***

Данные по применению препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с прогрессированием заболевания, которые ранее применяли ингибитор BRAF, ограничены. Согласно этим данным эффективность комбинации у таких пациентов будет ниже.

Таким образом, следует рассмотреть альтернативные способы лечения перед применением комбинации в данной группе пациентов, которые ранее применяли ингибитор BRAF. Последовательность лечения после прогрессирования заболевания при применении ингибитора BRAF не установлена.

#### ***Препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с метастазами головного мозга***

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

#### ***Кровотечение***

При применении препарата Котеллик могут отмечаться кровотечения, включая массивные (сопровождающиеся симптомами в критичной области или органе).

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с дополнительными факторами риска кровотечений, такими как метастазы в головной мозг, и/или пациентов, которые одновременно применяют лекарственные средства, повышающие риск кровотечений (включая антитромботические и антикоагулянтные средства).

Рекомендации по ведению пациентов, у которых возникли кровотечения, представлены в разделе «Способ применения и дозы».

#### ***Серьезная ретинопатия***

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

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

Необходимо проводить оценку новых симптомов или усиления расстройства зрения у пациентов при каждом визите. Пациентам, у которых впервые возникли или усилились расстройства зрения, рекомендовано пройти офтальмологическое обследование. В случае диагностики серозной ретинопатии следует приостановить лечение препаратом Котеллик до облегчения тяжести зрительных симптомов до  $\leq 1$  степени. Ведение пациентов с серозной ретинопатией включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

#### ***Дисфункция левого желудочка***

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

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

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

Пациенты с исходным значением ФВЛЖ ниже нижней границы нормы учреждения или ниже 50% не изучались.

#### ***Отклонения лабораторных показателей функции печени***

При применении препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом, а также при монотерапии вемурафенибом (см. инструкцию по медицинскому применению вемурафениба), могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени. У пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, отмечались отклонения лабораторных показателей функции печени, особенно, АЛТ, АСТ, ЩФ.

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

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

### ***Рабдомиолиз и повышение активности КФК***

У пациентов, получавших препарат Котеллик, отмечались случаи рабдомиолиза.

Если диагностирован рабдомиолиз, лечение препаратом Котеллик следует прервать и мониторировать его симптомы и активность КФК до их разрешения. В зависимости от степени тяжести рабдомиолиза может потребоваться снижение дозы или прекращение лечения.

Повышение активности КФК 3 и 4 степени, включая бессимптомное повышение по сравнению с исходным уровнем, отмечалось у пациентов, получающих препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом в клинических исследованиях. Медиана времени до первого повышения активности КФК 3 или 4 степени составила 16 дней (11 дней – 10 месяцев); медиана времени до полного разрешения составила 16 дней (2 дня – 15 месяцев).

Показатели креатинина и КФК сыворотки необходимо измерять перед началом лечения для определения исходных значений, затем каждый месяц во время лечения или по клиническим показаниям.

Если активность КФК сыворотки повышена по сравнению с исходным уровнем, следует провести оценку наличия признаков и симптомов рабдомиолиза или других причин, вызвавших повышение данного лабораторного показателя.

В зависимости от тяжести симптомов или степени повышения КФК может потребоваться перерыв в лечении, снижение дозы или прекращение терапии.

### ***Диарея***

У пациентов, получавших лечение препаратом Котеллик, были отмечены случаи тяжелой диареи и диареи  $\geq 3$  степени тяжести. Ведение пациентов с диареей включает в себя применение противодиарейных средств и поддерживающую терапию. При диарее  $\geq 3$  степени тяжести, возникшей, несмотря на применение поддерживающей терапии, следует приостановить лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом до тех пор, пока не будет

отмечено снижение тяжести явления до  $\leq 1$  степени. При возобновлении диареи  $\geq 3$  степени тяжести необходимо снизить дозу препарата Котеллик и вемурафениба.

### ***Непереносимость лактозы***

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией следует проконсультироваться с лечащим врачом для индивидуального обсуждения случаев, когда польза превосходит риски.

### ***Взаимодействие с ингибиторами изофермента СУР3А***

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

***Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности*** должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

### **Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами**

Исследования влияния препарата Котеллик на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами не проводились.

Во время проведения клинических исследований у пациентов, получавших препарат Котеллик, были зарегистрированы расстройства зрения. Пациентам в случае нарушений со стороны зрения не следует управлять транспортными средствами и работать с машинами и механизмами без консультации врача.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

По 21 таблетке в блистер из дуплекса (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

**Производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

*Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

*или через форму обратной связи на сайте:*

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)