

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Котеллик, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кобиметиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг кобиметиниба (в виде кобиметиниба гемифумарата 22.20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит лактозы моногидрата 36.48 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Котеллик показан к применению у взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с BRAF V600 мутацией в комбинации с вемурафенибом (см. разделы 4.4 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом должен начинать и контролировать только квалифицированный врач, имеющий опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Перед началом терапии необходимо убедиться в том, что у пациента имеется меланома с положительным статусом BRAF V600 мутации, подтвержденным с помощью валидированного теста (см. разделы 4.4 и 5.1).

Режим дозирования

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

Препарат Котеллик принимают 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 подряд (период лечения с 1 по 21 день) с последующим 7-дневным перерывом (перерыв в лечении с 22 по 28 день). Каждый последующий цикл лечения препаратом Котеллик следует начинать после 7-дневного перерыва в лечении. Информацию о дозировании препаратов, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик, см. в соответствующих общих характеристиках лекарственных препаратов (ОХЛП).

Продолжительность лечения

Лечение препаратом Котеллик следует продолжать до тех пор, пока сохраняется польза для пациента или до развития признаков неприемлемой токсичности (см. таблицу 1 ниже).

Пропущенные дозы

При пропуске запланированной дозы препарат Котеллик можно принять, если до приема следующей дозы осталось 12 и более часов, с целью сохранения схемы лечения с приемом один раз в сутки.

Рвота

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

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Котеллик и/или препаратов, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик, должно основываться на оценке безопасности и переносимости лечащим врачом у конкретного пациента. Изменение дозы препарата Котеллик не зависит от изменения дозы препаратов, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик.

Если пропуск дозы связан с появлением токсичности, пропущенные дозы не следует восполнять. После снижения дозы препарата в дальнейшем не следует вновь повышать дозу. В таблице 1 ниже приведены общие рекомендации по изменению дозы препарата Котеллик.

Таблица 1. Рекомендации по изменению дозы препарата Котеллик

Степень тяжести нежелательных явлений*	Рекомендованная доза препарата Котеллик
Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Без снижения дозы. Продолжать лечение препаратом Котеллик в дозе 60 мг один раз в сутки (3 таблетки).
Степень 2 (непереносимая) или степень 3 и 4	

1 проявление	Прерывание лечения до ≤ 1 степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 40 мг один раз в сутки (2 таблетки).
2 проявление	Прерывание лечения до ≤ 1 степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 20 мг один раз в сутки (1 таблетка).
3 проявление	Рассмотреть полное прекращение лечения.

* Интенсивность клинических нежелательных явлений классифицируется в соответствии с Критериями общей терминологии нежелательных явлений, версия 4.0 (СТС-АЕ).

Изменение дозы при кровотечениях

При возникновении кровотечений 4 степени тяжести или кровоизлияния в мозг следует прервать лечение препаратом Котеллик. В случае, 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 на период оценки во избежание любого потенциального влияния терапии на явление. Данные в отношении эффективности изменения дозы препарата Котеллик в случае возникновения кровотечений отсутствуют. Решение о возобновлении терапии должно быть принято лечащим врачом на основании оценки клинической картины.

Лечение препаратами, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик, может быть продолжено при прерывании лечения препаратом Котеллик (при наличии клинических показаний).

Изменение дозы при дисфункции левого желудочка

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

Таблица 2. Рекомендации по изменению 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	Н/П	Н/П
	<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
С симптомами	Н/П	Прерывание лечения на 4 недели	Без симптомов и снижение <10% абсолютного показателя от исходного уровня	1 появление: 40 мг
				2 появление: 20 мг
				3 появление: полная отмена
			Без симптомов и <40% (или снижение ≥10% абсолютного	Полная отмена

			показателя от	
			исходного	
			С симптомами, независимо от ФВЛЖ	Полная отмена

Н/П = не применимо

При изменении схемы терапии препаратом Котеллик лечение препаратами, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик, может быть продолжено при наличии клинических показаний.

Изменение дозы при рабдомиолизе и повышении активности креатинфосфокиназы (КФК)

Рабдомиолиз или симптоматическое повышение активности КФК

Лечение препаратом Котеллик следует прервать. В случае, если тяжесть рабдомиолиза или симптоматического повышения активности КФК не снизилась в течение 4 недель, лечение препаратом Котеллик следует полностью прекратить.

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. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента. Лечение препаратами, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик, может быть продолжено при изменении схемы терапии препаратом Котеллик.

Бессимптомное повышение активности КФК

При 4 степени тяжести лечение препаратом Котеллик следует прервать. В случае, если активность КФК не снизилась до ≤ 3 степени в течение 4 недель после прерывания терапии, лечение препаратом Котеллик следует полностью прекратить.

Если тяжесть явления уменьшилась до ≤ 3 степени в течение 4 недель, применение препарата Котеллик в соответствии с клиническими показаниями следует возобновить в дозе, сниженной на 20 мг, при условии тщательного наблюдения за пациентом. Лечение препаратами, которые применяются в комбинации с препаратом Котеллик, может быть продолжено при изменении схемы терапии препаратом Котеллик.

При ≤ 3 степени тяжести после исключения рабдомиолиза нет необходимости изменять дозу препарата Котеллик.

Рекомендации по изменению дозы препарата Котеллик, применяемого в комбинации с вемурафенибом

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. При 3 степени тяжести следует продолжить лечение препаратом Котеллик в назначенной дозе. Доза вемурафениба может быть снижена в соответствии с клиническими показаниями (см. ОХЛП вемурафениба).

При 4 степени тяжести лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом следует прервать. Если отклонения лабораторных показателей функции печени уменьшились до ≤ 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 ОХЛП вемурафениба.

Лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом следует прекратить, если отклонения лабораторных показателей функции печени не уменьшились до ≤ 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 ≤ 2 степени тяжести (переносимой) должно включать поддерживающую терапию.

В случае развития фоточувствительности 2 степени (непереносимой) или ≥ 3 степени: лечение препаратом Котеллик и вемурафенибом необходимо прервать до уменьшения тяжести симптомов до ≤ 1 степени. Лечение может быть возобновлено без изменения дозы препарата Котеллик. Дозу вемурафениба необходимо снизить в соответствии с клиническими показаниями (см. ОХЛП 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:

- ≤ 2 степени (переносимой) – ведение пациентов должно включать поддерживающую терапию, лечение препаратом Котеллик может быть продолжено без изменения дозы;
- акнеiformная сыпь 2 степени тяжести (непереносимая) или ≥ 3 степени тяжести – 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);

- неакнеiformная или макуло-папулезная сыпь 2 степени тяжести (непереносимая) или ≥ 3 степени тяжести – лечение препаратом Котеллик может быть продолжено без изменения дозы по клиническим показаниям; лечение вемурафенибом может быть временно прервано и/или его доза снижена (см. ОХЛП вемурафениба).

Окклюзия вен сетчатки

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

Удлинение интервала QT

Если во время лечения длительность интервала QTc превышает 500 мсек, следует обратиться к ОХЛП вемурафениба (раздел 4.2) относительно информации по изменению дозы последнего. При комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом изменения дозы препарата Котеллик не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Котеллик у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа (см. раздел 5.2) у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не рекомендуется. Безопасность и эффективность препарата Котеллик у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не установлены (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не рекомендуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может повышаться концентрация несвязанного кобиметиниба в плазме по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 5.2). Препарат Котеллик стоит применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени любой степени тяжести, поскольку на фоне лечения могут возникнуть отклонения лабораторных показателей функции печени (см. раздел 4.4).

Пациенты, не принадлежащие к европеоидной расе

Безопасность и эффективность препарата Котеллик у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, не установлены.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Котеллик изучались у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Эффективность препарата Котеллик у данной группы пациентов не установлена. Профиль безопасности у пациентов детского возраста (n=55) соответствовал

таковому у взрослых пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Котеллик предназначен для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к кобиметинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

До начала приема препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов необходимо подтвердить положительный статус опухоли по BRAF V600 мутации с помощью валидированного теста.

Препарат 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 (см. раздел 5.1). Таким образом, следует рассмотреть альтернативные способы лечения перед применением комбинации в 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 в головной мозг

Оценка 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 (см. разделы 5.1 и 5.2).

Кровотечение

При применении препарата Котеллик могут отмечаться кровотечения, включая массивные (см. раздел 4.8).

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 4.2.

Серозная ретинопатия

У пациентов, получавших ингибиторы МЕК, включая препарат Котеллик, наблюдались случаи серозной ретинопатии (скопление жидкости в слоях сетчатки) (см. раздел 4.8). В большинстве случаев наблюдались хориоретинопатия или отслойка 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 нарушения зрения, рекомендовано пройти офтальмологическое обследование. В случае диагностики серозной ретинопатии следует приостановить лечение препаратом Котеллик до облегчения тяжести зрительных симптомов до ≤ 1 степени. Ведение пациентов с серозной ретинопатией включает прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии (см. таблицу 1 в разделе 4.2).

Дисфункция левого желудочка

У пациентов, получающих препарат Котеллик, отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) относительно исходного показателя (см. раздел 4.8). 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 (см. раздел 4.2).

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, далее по клиническим показаниям. Пациенты с исходным значением ФВЛЖ ниже нижней установленной границы нормы или ниже 50% не изучались.

Отклонения лабораторных показателей функции печени

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

У пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, отмечались отклонения лабораторных показателей функции печени, особенно, увеличение

показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (см. раздел 4.8).

Отклонения показателей функции печени необходимо оценивать по результатам лабораторных исследований перед началом комбинированного лечения, ежемесячно во время лечения или чаще (при наличии клинических показаний) (см. раздел 4.2).

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 (см. раздел 4.2).

Рабдомиолиз и повышение активности КФК

У пациентов, получавших препарат Котеллик, отмечались случаи рабдомиолиза (см. раздел 4.8).

Если диагностирован рабдомиолиз, лечение препаратом Котеллик следует прервать и мониторировать активность КФК и другие симптомы до их разрешения. В зависимости от степени тяжести рабдомиолиза может потребоваться снижение дозы или прекращение лечения (см. раздел 4.2).

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 (см. раздел 4.8).

Медиана времени до первого повышения активности КФК 3 или 4 степени составила 16 дней (в диапазоне 11 дней – 10 месяцев); медиана времени до полного разрешения составила 16 дней (в диапазоне 2 дня – 15 месяцев).

Показатели креатинина и КФК сыворотки крови 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 (см. раздел 4.2).

Диарея

У пациентов, получавших лечение препаратом Котеллик, были отмечены случаи серьезной диареи и диареи ≥ 3 степени тяжести. Ведение пациентов с диареей включает в себя применение противодиарейных средств и поддерживающую терапию. При диарее ≥ 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 ≤ 1 степени. При возобновлении диареи ≥ 3 степени тяжести необходимо снизить дозу препарата Котеллик и вемурафениба (см. раздел 4.2).

Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения препарата Котеллик с мощными ингибиторами изофермента CYP3A. Следует соблюдать осторожность при применении кобиметиниба одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Если одновременного применения с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A нельзя избежать, следует тщательно следить за безопасностью пациентов, а также при необходимости снижать дозу согласно рекомендациям (см. таблицу 1 в разделе 4.2).

Удлинение интервала QT

Если во время лечения длительность интервала QTc превышает 500 мсек, следует обратиться к ОХЛП вемурафениба (разделы 4.2 и 4.4).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть можно сказать «практически не содержит натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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 магнитуда взаимодействия у пациентов будет ниже.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A (см. раздел 4.4): следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A при лечении кобиметинибом. Примеры мощных ингибиторов изофермента CYP3A включают ритонавир, кобицистат, телапревир, лопинавир, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, позаконазол, нефазодон и грейпфрутовый сок, но не ограничиваются ими. Если одновременного применения с мощным ингибитором

изофермента CYP3A нельзя избежать, следует тщательно следить за безопасностью пациентов. В случае кратковременного (≤ 7 дней) применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A следует рассмотреть возможность приостановки лечения кобиметинибом во время применения такого ингибитора.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A (см. раздел 4.4): следует соблюдать осторожность при применении кобиметиниба одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Примеры умеренных ингибиторов изофермента CYP3A включают амиодарон, эритромицин, флуконазол, миконазол, дилтиазем, верапамил, делавирдин, ампренавир, фосампренавир, иматиниб, но не ограничиваются ими. 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 Р-гликопротеина

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

Влияние кобиметиниба на другие 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, теофиллина. 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 каких-либо 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 печени OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, но тем не менее является их слабым ингибитором. Клиническая значимость этих данных не установлена.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция

Женщины с детородным потенциалом должны использовать два надежных метода контрацепции, например, презерватив или другой барьерный метод (со спермицидом, при наличии), во время лечения препаратом Котеллик и вплоть до 3 месяцев после завершения терапии.

Беременность

Данные о применении препарата Котеллик у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных наблюдались гибель эмбрионов и пороки развития магистральных сосудов и черепа у плода (см. раздел 5.3). Препарат Котеллик не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости, после тщательного рассмотрения пользы лечения препаратом для матери и риска для плода.

Лактация

Сведения о проникновении кобиметиниба в грудное молоко отсутствуют. Не исключен риск для новорожденных/грудных детей. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Котеллик, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данные по кобиметинибу для человека отсутствуют. Исследований фертильности на животных не проводилось, однако наблюдались нежелательные эффекты в отношении репродуктивных органов (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих данных неизвестна.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Котеллик может оказывать слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения препаратом Котеллик могут отмечаться хориоретинопатия, нечеткое зрение или отслойка сетчатки (см. раздел 4.4). Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами, если у них наблюдаются нарушения зрения или любые другие нежелательные эффекты, которые могут повлиять на способность управления транспортными средствами или работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В рамках всей программы клинической разработки препарата Котеллик в общей сложности 376 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с BRAF V600 мутацией получали препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом.

Безопасность терапии препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом оценивали в исследовании GO28141 у 247 пациентов с распространенной меланомой с BRAF V600 мутацией. Медиана времени до появления первых нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести составила 0.6 месяца в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом и 0.8 месяца в группе плацебо и вемурафениба.

Безопасность терапии препаратом Котеллик в комбинации с вемурафенибом также оценивали в исследовании NO25395 у 129 пациентов с распространенной меланомой с BRAF V600 мутацией. Профиль безопасности в исследовании NO25395 соответствовал профилю безопасности в исследовании GO28141.

В исследовании GO28141 в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом наиболее часто ($>20\%$) и с более высокой частотой наблюдались такие

нежелательные реакции как диарея, сыпь, тошнота, пирексия, реакции фоточувствительности, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности КФК в крови и рвота. В группе плацебо и вемурафениба наиболее часто (>20%) и с более высокой частотой отмечались артралгия, алоpecia и гиперкератоз. Частота развития повышенной утомляемости была сопоставимой в обеих группах. Полное описание всех нежелательных реакций, связанных с терапией вемурафенибом, см. в ОХЛП вемурафениба.

Табличное резюме нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях основана на результатах многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы III (GO28141), в котором оценивали безопасность и эффективность препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом в сравнении с монотерапией вемурафенибом у ранее нелеченых пациентов с неоперабельной местно-распространенной (стадия IIIc) или метастатической (стадия IV) меланомой с BRAF V600 мутацией.

Данные о частоте нежелательных реакций основаны на анализе безопасности у пациентов, получавших комбинированную терапию кобиметинибом и вемурафенибом, с медианой периода последующего наблюдения 11.2 месяца (дата среза данных 19 сентября 2014 года).

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с меланомой, представлены ниже в соответствии с системно-органной классификацией согласно словарю MedDRA, частотой и степенью тяжести. Для классификации частоты нежелательных реакций используются следующие категории:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$).

В таблице 3 перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как связанные с применением препарата Котеллик. В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести и в соответствии с критериями NCI-CTCAE версии 4.0 (общие критерии токсичности), которые использовали для оценки токсичности в исследовании GO28141.

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

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома кожи **, кератоакантома**	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия		
Нарушения метаболизма и питания		Обезвоживание, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипергликемия	
Нарушения со стороны органа зрения	Серьезная ретинопатия ^a , нечеткое зрение	Нарушение зрения	
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия, кровотечение*		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Пневмонит	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, тошнота, рвота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Фоточувствительность ^b , сыпь, макуло-папулезная сыпь, акнеиформный дерматит, гиперкератоз**, зуд, сухость кожи		

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Рабдомиолиз***
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия, озноб, периферический отек		
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности КФК в крови, повышение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), ЩФ в крови	Уменьшение фракции выброса, повышение уровня билирубина в крови	

[^]Дата среза данных – 19 сентября 2014 года.

* См. подраздел «Кровотечение» в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

** См. подраздел «Плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантома и гиперкератоз» в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

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

^a Включает и хориоретинопатию, и явления отслойки сетчатки, указывающие на серозную ретинопатию (см. раздел 4.4).

^b Комбинированный показатель включает сообщения о реакции фоточувствительности, солнечных ожогах, солнечном дерматите и актиническом эластозе.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

В группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом явления кровотечения (всех типов и степеней тяжести) регистрировались чаще, чем в группе плацебо и вемурафениба (13% в сравнении с 7%). Медиана времени до первого возникновения явления составляла 6.1 месяца в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом.

Большинство явлений относились к 1 или 2 степени тяжести и были несерьезными.

Большая часть явлений разрешилась без изменения дозы препарата Котеллик. Массивные кровотечения (включая внутричерепное кровоизлияние и желудочно-кишечное кровотечение) были зарегистрированы в ходе пострегистрационного применения. При одновременном применении антиагрегантов или антикоагулянтов риск возникновения

кровотечения может быть повышен. В случае развития кровотечения лечение проводится по клиническим показаниям (см. разделы 4.2 и 4.4).

Рабдомиолиз

При пострегистрационном применении были зарегистрированы случаи рабдомиолиза. Признаки или симптомы рабдомиолиза служат основанием для проведения соответствующего клинического обследования и лечения по клиническим показаниям, а также для снижения дозы препарата Котеллик или прекращения терапии в зависимости от тяжести нежелательной реакции (см. разделы 4.2 и 4.4).

Фоточувствительность

Реакции фоточувствительности отмечались с более высокой частотой в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом по сравнению с группой плацебо и вемурафениба (47% в сравнении с 35%). Большинство явлений относилось к 1 или 2 степени тяжести; явления ≥ 3 степени тяжести отмечались у 4% пациентов в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом и у 0% пациентов группы плацебо и вемурафениба.

Не наблюдалось каких-либо явных закономерностей по времени возникновения явлений ≥ 3 степени. При возникновении явлений фоточувствительности ≥ 3 степени в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом, проводилась преимущественно местная терапия в сочетании с прерыванием терапии обоими препаратами (см. раздел 4.2). При проведении монотерапии препаратом Котеллик признаков фототоксичности не наблюдалось.

Плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантома и гиперкератоз

Случаи плоскоклеточной карциномы кожи в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом регистрировались с более низкой частотой, чем в группе плацебо и вемурафениба (все степени: 3% в сравнении с 13%). Случаи кератоакантомы в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом регистрировались с более низкой частотой, чем в группе плацебо и вемурафениба (все степени: 2% в сравнении с 9%). Случаи гиперкератоза в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом регистрировались с более низкой частотой, чем в группе плацебо и вемурафениба (все степени: 11% в сравнении с 30%).

Серозная ретинопатия

У пациентов, получающих препарат Котеллик, отмечались случаи серозной ретинопатии (см. раздел 4.4). Пациентам, у которых впервые возникло или усилилось расстройство зрения, рекомендовано пройти офтальмологическое обследование. Серозную

ретинопатию можно контролировать путем прерывания лечения, снижения дозы или прекращения терапии (см. таблицу 1 в разделе 4.2).

Дисфункция левого желудочка

У пациентов, получающих препарат Котеллик, отмечалось снижение ФВЛЖ относительно исходного показателя (см. раздел 4.4). ФВЛЖ необходимо оценивать перед началом лечения для определения исходных значений, а затем после первого месяца лечения и, как минимум, каждые 3 месяца или по клиническим показаниям до прекращения лечения.

Снижение ФВЛЖ относительно исходного уровня можно контролировать путем прерывания лечения, снижения дозы или прекращения терапии (см. раздел 4.2).

Отклонения лабораторных показателей

Отклонения лабораторных показателей функции печени

У пациентов, получавших препарат Котеллик в комбинации с вемурафенибом, отмечались отклонения лабораторных показателей функции печени, в частности, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ (см. раздел 4.4). Лабораторные показатели функции печени необходимо оценивать перед началом комбинированного лечения, ежемесячно во время лечения или чаще (при наличии клинических показаний) (см. раздел 4.2).

Повышение активности КФК в крови

В исследовании GO28141 бессимптомное повышение активности КФК в крови наблюдалось с более высокой частотой в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик и вемурафенибом, чем в группе плацебо и вемурафениба (см. разделы 4.2 и 4.4).

В данном исследовании было зарегистрировано по одному случаю рабдомиолиза с одновременным повышением активности КФК крови в каждой из групп терапии.

В таблице 4 приведена частота отклонений лабораторных показателей функции печени и случаев повышения активности КФК всех степеней тяжести и 3-4 степени тяжести.

Таблица 4. Функциональные пробы печени и другие лабораторные показатели, измеряемые в исследовании III фазы GO28141

Изменения регистрируемых лабораторных показателей	Кобиметиниб + вемурафениб n = 247 (%)		Плацебо + вемурафениб n=246 (%)	
	Все степени тяжести	3 и 4 степени тяжести	Все степени тяжести	3 и 4 степени тяжести
Функциональные пробы печени				
Повышение активности ЩФ	69	7	55	3

Повышение активности АЛТ	67	11	54	5
Повышение активности АСТ	71	7	43	2
Повышение активности ГГТ	62	20	59	17
Повышение уровня билирубина в крови	33	2	43	1
Другие отклонения лабораторных показателей				
Повышение активности КФК в крови	70	12	14	<1

Дети

Безопасность препарата Котеллик оценивали у 55 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет.

Профиль безопасности соответствовал таковому у взрослых пациентов (см. разделы 5.1 и 5.2).

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В исследовании фазы III по изучению применения препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой (n=247) 183 пациента (74%) были в возрасте <65 лет, 44 пациента (18%) – в возрасте 65-74 лет, 16 пациентов (6%) – в возрасте 75-84 лет и 4 пациента (2%) – в возрасте ≥85 лет. Доли пациентов, у которых отмечались нежелательные явления, для пациентов <65 лет и ≥65 лет были сопоставимы. У пациентов ≥65 лет с большей вероятностью развивались серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, которые приводили к отмене кобиметиниба, по сравнению с пациентами <65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетических исследований с участием пациентов с нарушениями функции почек не проводилось. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не рекомендуется. Данные о применении препарата Котеллик у пациентов с тяжелым нарушением функции почек минимальны. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек препарат Котеллик следует применять с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (717) 278 98 28

e-mail: pdlc@dari.kz

www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. +7 (499) 578 02 72, +7 (499) 578 02 20 (справочная), +7 (499) 578 06 70 (многоканальный)

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях у человека не наблюдалось случаев передозировки.

Лечение

В случае предполагаемой передозировки лечение препаратом Котеллик следует приостановить и начать проведение поддерживающей терапии. Специфического антидота,

который можно было бы использовать в случаях передозировки препарата Котеллик, не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы митоген-активируемых протеинкиназ (МЕК).

Код АТХ: L01EE02

Механизм действия

Кобиметиниб – это пероральный обратимый селективный аллостерический ингибитор, который блокирует сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase) путем воздействия на митоген-активируемую внеклеточную сигнал-регулируемую киназу MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) 1 и MEK 2, что приводит к ингибированию фосфорилирования внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK (extracellular signal-regulated kinase) 1 и ERK 2. Таким образом, кобиметиниб блокирует клеточную пролиферацию, индуцируемую через сигнальный путь MAPK путем ингибирования сигнального узла MEK1/2.

На доклинических моделях было показано, что комбинация кобиметиниба и вемурафениба одновременно воздействует на мутантные белки BRAF V600 и MEK в клетках меланомы; комбинированная терапия блокирует реактивацию сигнального пути MAPK, путем воздействия на MEK 1/2, что приводит к более мощному ингибированию межклеточной передачи и уменьшает пролиферацию опухолевых клеток.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные по безопасности и эффективности препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом у пациентов с метастазами в центральной нервной системе или у пациентов с злокачественной меланомой нежной локализации отсутствуют.

Исследование GO28141 (coBRIM)

Исследование GO28141 – это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III для оценки безопасности и эффективности препарата Котеллик в комбинации с вемурафенибом в сравнении с монотерапией вемурафенибом (вемурафениб + плацебо) у пациентов с неоперабельной местно-распространенной (стадия IIIc) или метастатической (стадия IV) меланомой с BRAF V600 мутацией, по поводу которой не проводилось предшествующего лечения.

В исследование GO28141 включали пациентов с показателем общего состояния по шкале Восточной кооперированной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 или 1. Пациенты с показателем общего состояния по шкале ECOG 2 были исключены из исследования.

После подтверждения положительного статуса BRAF V600 мутации (с помощью теста для выявления мутаций cobas® 4800 BRAF V600) 495 пациентов, ранее не получавших лечения по поводу неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомы, были рандомизированы для получения:

- плацебо один раз в сутки с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения и 960 мг вемурафениба два раза в сутки с 1 по 28 день
- или
- 60 мг препарата Котеллик один раз в сутки с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения и 960 мг вемурафениба два раза в сутки с 1 по 28 день.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая оценивалась исследователем. Вторичными конечными точками эффективности являлись общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа, длительность ответа (ДО), оцениваемые исследователями, и ВБП, оцениваемая независимым наблюдательным органом (ННО).

Ключевые исходные характеристики приведены ниже: 58% пациентов были мужского пола, медиана возраста составляла 55 лет (диапазон от 23 до 88 лет), у 60% пациентов имелась метастатическая меланома на стадии M1c; доля пациентов с повышенной активностью лактатдегидрогеназы составляла 46.3% в группе комбинированной терапии кобиметинибом + вемурафенибом и 43.0% в группе плацебо + вемурафениб.

89 пациентов (18.1%) были в возрасте 65-74 года, 38 пациентов (7.7%) – в возрасте 75-84 года и 5 пациентов (1.0%) – в возрасте ≥85 лет в исследовании GO28141.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании GO28141 (coBRIM)

	Препарат Котеллик + вемурафениб n=247	Плацебо + вемурафениб n=248
<u>Первичная конечная точка^{a, f}</u>		
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Медиана (месяцы)	12.3	7.2
(95%-й ДИ)	(9.5-13.4)	(5.6-7.5)

Отношение рисков (ОР) (95%-й ДИ) ^b	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017) 0.58 (0.46-0.72)	
<u>Ключевые вторичные конечные точки^{a, f}</u>		
Общая выживаемость (ОВ)^g		
Медиана (месяцы) (95%-й ДИ)	22.3 (20.3-НПО)	17.4 (15.0-19.8)
Отношение рисков (ОР) (95%-й ДИ) ^b	0.70 (0.55-0.90); значение p = 0.0050 ^e	
Частота объективного ответа (ЧОО)	172 (69.6%)	124 (50.0%)
(95%-й ДИ) для ЧОО ^c	(63.5%-75.3%)	(43.6%-56.4%)
Различие в ЧОО (95%-й ДИ) ^d	19.6% (11.0%-28.3%)	
Наилучший общий ответ (НОО)		
Полный ответ	39 (15.8%)	26 (10.5%)
Частичный ответ	133 (53.8%)	98 (39.5%)
Стабильное заболевание	44 (17.8%)	92 (37.1%)
Длительность ответа (ДО)		
Медиана (месяцы) (95%-й ДИ)	13 (11.1-16.6)	9.2 (7.5-12.8)

НПО = не поддается оценке

^a Оценено и подтверждено исследователем с использованием критериев RECIST версии 1.1.

^b Анализ стратифицирован по географическому региону и классификации метастазов (стадии заболевания).

^c С использованием метода по Clopper-Pearson.

^d С использованием метода по Nauck-Anderson.

^e Значение p для ОВ (0.0050) преодолело заранее установленную границу (значение p < 0.0499).

^f Дата среза данных для этого обновленного анализа ВБП и вторичных конечных точек ЧОО, НОО и ДО – 16 января 2015 года. Медиана периода последующего наблюдения составляла 14.2 месяца.

^g Дата среза данных для заключительного анализа ОВ – 28 августа 2015 года, а медиана периода последующего наблюдения составляла 18.5 месяца.

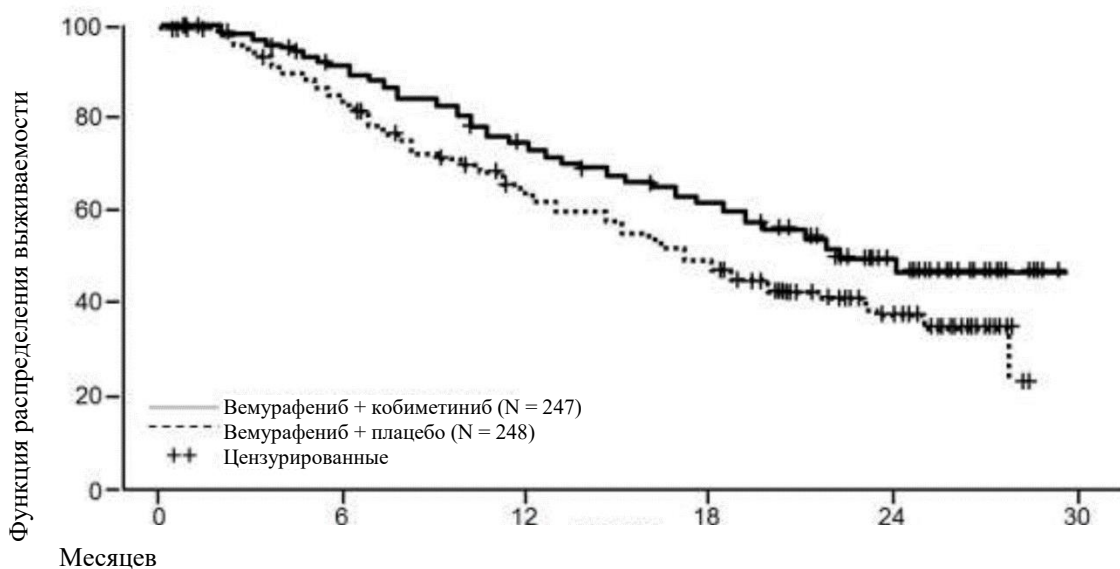
Первичный анализ данных исследования GO28141 был проведен с датой среза данных 9 мая 2014 года. У пациентов, распределенных в группу комбинированной терапии препаратом Котеллик + вемурафениб, наблюдалось значимое улучшение по показателю первичной конечной точки (оцениваемой исследователем ВБП) по сравнению с группой, получавшей плацебо + вемурафениб (ОР 0.51 (0.39-0.68); значение p < 0.0001). Медиана

оцениваемой исследователем ВВП составляла 9.9 месяца в группе, получавшей препарат Котеллик + вемурафениб, и 6.2 месяца в группе, получавшей плацебо + вемурафениб.

Медиана независимо оцениваемой ВВП составляла 11.3 месяца в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик + вемурафениб и 6.0 месяцев в группе, получавшей плацебо + вемурафениб (ОР 0.60 (0.45-0.79); значение $p = 0.0003$). Частота объективного ответа (ЧОО) составляла 67.6% в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик + вемурафениб и 44.8% в группе, получавшей плацебо + вемурафениб. Различие в ЧОО достигло 22.9% (значение $p < 0.0001$).

Заключительный анализ ОВ в исследовании GO28141 был проведен с датой среза данных 28 августа 2015 года. У пациентов, распределенных в группу комбинированной терапии препаратом Котеллик + вемурафениб, наблюдалось значимое улучшение по показателю ОВ по сравнению с группой, получавшей плацебо + вемурафениб (рисунок 1). Значения 1-летней (75%) и 2-летней (48%) ОВ в группе комбинированной терапии препаратом Котеллик + вемурафениб были выше таковых в группе, получавшей плацебо + вемурафениб (64% и 38%, соответственно).

Рисунок 1. Кривые Kaplan-Meier по результатам заключительного анализа общей выживаемости - популяция пациентов, в отношении которых имелось намерение применить терапию (дата среза данных 28 августа 2015 года)



Количество пациентов с риском

Вемурафениб + кобиметиниб	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14
Вемурафениб + плацебо	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11

Рисунок 2. Форест-график отношения рисков по результатам заключительного анализа общей выживаемости в подгруппах - популяция пациентов, в отношении которых имелось намерение применить терапию (дата среза данных 28 августа 2015 года)

Исходные факторы риска	N	Плацебо + вемурафениб n=248			Кобиметиниб + вемурафениб n=247			Отношение рисков	95 % ДИ Вальда	
		p	Явления	Медиана (месяцев)	p	Явления	Медиана (месяцев)			
Все пациенты*	495	248	141	17,4	247	114	22,3	0,70	(0,54-0,89)	
Стадия заболевания										
IIIС	34	13	6	19,1	21	4	НО	0,29	(0,08-1,03)	
M1A	80	40	9	НО	40	8	НО	0,85	(0,33-2,19)	
M1B	82	42	20	23,3	40	22	19,4	1,13	(0,62-2,08)	
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9	0,65	(0,48-0,87)	
Стадия заболевания (IIIС/M1a/M1b или M1c)										
M1C	299	153	106	14,8	146	80	18,9	0,65	(0,48-0,87)	
Неоперабельная стадия IIIС/M1A/M1B	196	95	35	НО	101	34	НО	0,83	(0,52-1,33)	
Возрастная группа (годы)										
<65	362	179	99	18,3	183	85	22,1	0,75	(0,58-1,01)	
≥65	133	69	42	14,7	64	29	24,1	0,56	(0,35-0,91)	
Раса										
Европеоидная	462	235	135	17,4	227	104	22,8	0,68	(0,53-0,88)	
Неевропеоидная	33	13	6	НО	20	10	22,3	1,00	(0,36-2,76)	
Пол										
Женский	209	108	54	22,7	101	40	НО	0,72	(0,48-1,08)	
Мужской	286	140	87	15,0	146	74	21,1	0,66	(0,48-0,90)	
Географический регион										
Австралия/Новая Зеландия/Другой	78	38	16	23,0	40	13	НО	0,71	(0,34-1,48)	
Европа	366	184	111	16,1	182	87	22,8	0,67	(0,51-0,89)	
Северная Америка	51	26	14	22,7	25	14	19,2	0,95	(0,45-2,00)	
Состояние по шкале ECOG										
Неизвестно	8	4	2	НО	4	3	15,7	4,34	(0,42-44,42)	
0	348	164	83	19,8	184	83	23,8	0,80	(0,59-1,09)	
1	138	80	56	11,7	58	28	21,8	0,53	(0,34-0,84)	
2	1				1	0	НО	НО	(НО-НО)	
Скрининг, сывороточный уровень ЛДГ										
Неизвестно	11	6	5	9,4	5	0	НО	<0,01	(0,00-НО)	
Повышение	216	104	70	11,2	112	73	14,8	0,77	(0,56-1,07)	
В норме	268	138	66	23,3	130	41	НО	0,59	(0,40-0,87)	
Предшествующее лечение метастазов в головной мозг										
Да	3	2	1	НО	1	0	НО	<0,01	(0,00-НО)	
Нет	492	246	140	17,4	246	114	22,3	0,70	(0,55-0,89)	
Предшествующая адъювантная терапия										
Да	48	24	13	19,1	24	10	НО	0,76	(0,33-1,75)	
Нет	447	224	128	17,4	223	104	22,3	0,69	(0,53-0,89)	
Статус мутаций BRAF ^{V600}										
V600E	344	174	101	17,5	170	82	21,9	0,73	(0,55-0,98)	
V600K	56	32	17	16,7	24	11	24,1	0,79	(0,37-1,69)	

Общее состояние здоровья/связанное со здоровьем качество жизни по сообщениям пациентов оценивалось с помощью Основного опросника качества жизни, содержащего 30 вопросов EORTC (QLQ-C30). Индексы всех функциональных доменов и большинства симптомов (потеря аппетита, запор, тошнота и рвота, одышка, боль, утомляемость) показали, что средние изменения по отношению к исходному уровню были сопоставимы

между группами лечения, т.е. показали отсутствие клинически значимых изменений (все изменения во всех индексах не превышали 10 баллов по отношению к исходному уровню).

Исследование NO25395 (BRIM7)

Эффективность препарата Котеллик оценивалась в рамках исследования NO25395 фазы Ib, которое было разработано для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и эффективности препарата Котеллик в сочетании с вемурафенибом у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с BRAF V600 мутацией (по результатам теста на мутации cobas® 4800 BRAF V600).

В ходе этого исследования 129 пациентов получали препарат Котеллик и вемурафениб: 63 пациента ранее не получали ингибиторы BRAF (BRAFi), и у 66 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии вемурафенибом. Из 63 пациентов, ранее не получавших BRAFi, 20 пациентов получали предшествующую системную терапию – в большинстве случаев (80%) иммунотерапию – по поводу распространенной меланомы.

Результаты в популяции пациентов исследования NO25395, ранее не получавших BRAFi, в целом согласуются с результатами исследования GO28141. Среди пациентов, ранее не получавших BRAFi (n=63), была достигнута 87%-я частота объективного ответа, в том числе полный ответ был достигнут у 16% пациентов. Медиана длительности ответа составила 14.3 месяца. Медиана ВБП у пациентов, ранее не получавших BRAFi, составляла 13.8 месяца при медиане периода последующего наблюдения 20.6 месяца.

Среди пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии вемурафенибом (n=66), частота объективного ответа составила 15%. Медиана длительности ответа составила 6.8 месяца. Медиана ВБП у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии вемурафенибом, составляла 2.8 месяца при медиане периода последующего наблюдения 8.1 месяца.

Медиана общей выживаемости у пациентов, ранее не получавших BRAFi, составляла 28.5 месяца (95%-й ДИ: 23.3-34.6). Медиана общей выживаемости у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии вемурафенибом, составляла 8.4 месяца (95%-й ДИ: 6.7-11.1).

Дети

Было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование фазы I/II с повышением дозы у пациентов детского возраста (<18 лет, n=55) и молодых взрослых пациентов (18-30 лет, n=1) с солидными опухолями для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики кобиметиниба. Пациенты получали препарат

Котеллик внутрь в дозе до 60 мг один раз в сутки с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла. Общая частота ответа была низкой - достигнуто только 3 частичных ответа (5.4%). Данные ответы отмечались у пациентов с глиомой низкой степени злокачественности (3/32; 9.4%), один из этих пациентов был молодым взрослым.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном 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 максимальной концентрации (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 добровольцев составляет 45.9% (90%-й ДИ: 39.7%-53.1%). Был проведен анализ массового баланса у здоровых добровольцев, где 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 добровольцев. 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 добровольцев, получивших дозу 2 мг внутривенно (в/в), составляет 1050 л. По данным популяционного фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения у онкологических пациентов составляет 806 л.

Кобиметиниб является субстратом Р-гп в условиях *in vitro*. Неизвестно, проникает ли препарат через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

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.

Элиминация

Соотношение кобиметиниба и его метаболитов было изучено в ходе анализа массового баланса у здоровых добровольцев.

В среднем, 94% дозы восстанавливается в течение 17 дней. Кобиметиниб интенсивно метаболизируется и выводится через кишечник.

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

Средний период полувыведения кобиметиниба после перорального приема составляет 43.6 часов (диапазон от 23.1 до 69.6 часов). Таким образом, период полного выведения кобиметиниба из системного кровотока может составить до 2 недель после прекращения лечения.

Особые группы 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 на исходном уровне соответственно. Однако согласно результатам анализа чувствительности ни одна из этих ковариант не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию в равновесном состоянии.

Пол

Согласно данным, которые были получены у 210 женщин и 277 мужчин, пол не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба.

Пациенты пожилого возраста

Согласно данным, которые были получены у 133 пациента в возрасте 65 лет и старше, возраст не оказывает влияния на экспозицию кобиметиниба.

Пациенты с почечной недостаточностью

По данным доклинических исследований и анализа массового баланса кобиметиниб преимущественно подвергается метаболизму с минимальным выведением почками. Отдельные исследования фармакокинетики кобиметиниба у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 151 пациента с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) от 60 до <90 мл/мин), 48 пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК от 30 до <60 мл/мин) и 286 пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин) КК не оказывал значимого влияния на экспозицию кобиметиниба. По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести не влияет на экспозицию кобиметиниба. Данные о применении препарата Котеллик у пациентов с тяжелым нарушением функции почек минимальны.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику кобиметиниба оценивали у 6 пациентов с легким нарушением функции печени (класса А по Чайлд-Пью), 6 пациентов с умеренным нарушением функции печени (класса В по Чайлд-Пью), 6 пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класса С по Чайлд-Пью) и у 10 здоровых добровольцев. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами общая 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 добровольцами). Данное явление не считается клинически значимым. Показатели экспозиции несвязанного кобиметиниба у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени были сходны с таковыми у добровольцев с нормальной функцией печени, в то время как у пациентов с тяжелым нарушением функции печени экспозиция препарата была приблизительно в 2 раза выше (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетику кобиметиниба оценивали в многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы I/II с повышением дозы у пациентов детского возраста (<18 лет, n=55) и молодых взрослых пациентов (18-30 лет, n=1). Пациенты получали препарат в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (коммерчески доступный) или препарат в лекарственной форме суспензия (изучаемая форма выпуска) на этапе повышения дозы. Все пациенты получали суспензию на этапе расширения лечения.

Максимально переносимая доза у пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями составила 0.8 мг/кг/сутки для лекарственной формы таблетки и 1.0 мг/кг/сутки для лекарственной формы суспензии. Средние показатели экспозиции в равновесном состоянии у пациентов детского возраста при приеме препарата в дозе 1.0 мг/кг/сутки (лекарственная форма суспензия) были приблизительно на 50% ниже по сравнению с таковыми у взрослых пациентов, принимающих препарат в дозе 60 мг один раз сутки. Дозы выше 1.0 мг/кг в лекарственной форме суспензия не переносились у пациентов детского возраста, таким образом применение более высоких доз у пациентов детского возраста не представлялось возможным.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования канцерогенности для установления канцерогенного потенциала кобиметиниба не проводились. Стандартные исследования генотоксичности кобиметиниба дали отрицательные результаты.

Специальные исследования по влиянию кобиметиниба на фертильность у животных не проводились. В токсикологических исследованиях наблюдались дегенеративные изменения в репродуктивных тканях, включая усиление апоптоза/некроза желтых тел и семенных пузырьков, эпителиальных клеток придатков яичек и влагалища у крыс, а также эпителиальных клеток придатков яичек у собак. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Введение кобиметиниба беременным крысам приводило к гибели эмбрионов и порокам развития магистральных сосудов и черепа у плода при значениях системной экспозиции, близких к таковым у человека при применении рекомендованных доз.

Безопасность кобиметиниба в сочетании с вемурафенибом в отношении сердечно-сосудистой системы в условиях *in vivo* не изучалась. В условиях *in vitro* кобиметиниб вызывал умеренное ингибирование ионных каналов hERG (концентрация, необходимая для ингибирования hERG-канала 50 (IC_{50}) = 0.5 мкМ [266 нг/мл], что приблизительно в 18 раз выше, чем максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) при применении 60 мг (запланированной коммерческой дозы)) (C_{max} для несвязанного соединения = 14 нг/мл [0.03 мкМ]).

В исследованиях токсичности на крысах и собаках 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.

Дозолимитирующие токсические проявления включали изъязвление кожи, поверхностный

экссудат и акантоз у крыс и хроническое активное воспаление и дегенерацию пищевода, сопровождающуюся гастроэнтеропатией различной степени, у собак.

В исследовании токсичности на молодых крысах с использованием многократных доз показатели экспозиции кобиметиниба были в 2-11 раз выше на 10 день постнатального периода, чем на 38 день постнатального периода, когда показатели экспозиции препарата были близки к таковым у взрослых крыс. У молодых крыс введение кобиметиниба приводило к изменениям, аналогичным таковым, наблюдавшимся в базовых исследованиях токсичности у взрослых животных. Эти изменения включали обратимые дегенеративные изменения в тимусе и печени, уменьшение массы селезенки и щитовидной/паращитовидной железы, повышение уровней фосфора, билирубина и массы эритроцитов, а также снижение содержания триглицеридов. Гибель молодых животных наступала при введении дозы 3 мг/кг, которая не приводила к летальному исходу у взрослых животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая;
лактозы моногидрат;
кроскармеллоза натрия;
магния стеарат.

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт;
титана диоксид (E171);
макрогол;
тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке в блистер из дуплекса (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.
3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Размер упаковки: 63 таблетки, покрытых пленочной оболочкой.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41 «горячая линия»; тел. +375 (17) 256 23 08

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

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

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000141)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 19.02.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Котеллик доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>