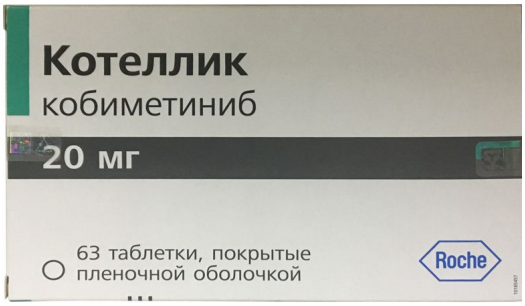
Инструкция по применению
Котеллик таблетки 20 мг 63 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Франция
Производитель: F. Hoffmann-La Roche
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Кобиметиниб
Количество в упаковке: 63
Дозировка действующего вещества: 20 мг



Описание

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

Действующее вещество

Кобиметиниб

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 1: поливиниловый спирт – 1.92 мг, титана диоксид (E171) – 1.20 мг, макрогол 2 – 0.97 мг, тальк – 0.71 мг. 1 Допускается использование коммерчески доступной смеси для нанесения пленочной оболочки идентичного состава (например, Opadry II White 85F18422). 2 Синоним – полиэтиленгликоль, PEG 3350.

Форма выпуска

Таблетки

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 (Tmax) 2.4 часа. Средние показатели Cmax в равновесном состоянии и площади под кривой «концентрация-время» (AUC0-24) 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) ⩾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 AUC0-∞ 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

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

Способ применения и дозы

Внутрь. 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 (3 табл. по 20 мг), 1 раз в сутки. Препарат Котеллик необходимо принимать 28-дневными циклами. Каждая доза препарата Котеллик состоит из 3 табл. по 20 мг (60 мг), и ее следует принимать 1 раз в сутки в течение 21 дня (период лечения с 1-го по 21-й день) с последующим 7-дневным перерывом в лечении препаратом Котеллик (перерыв в лечении с 22-го по 28-й день). Каждую дозу (3 табл. 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 ч и более, следует принять препарат Котеллик с целью сохранения схемы лечения с приемом 1 раз в сутки. Если до приема следующей дозы осталось менее 12 ч, 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.

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.

Применение при беременности и кормлении грудью

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 грудныммолоком. 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.

Побочные действия

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 ≥3 степени составила 0.6 месяцев. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥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, акнеиформный 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 ≥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 ≥3 степени. При возникновении явлений фоточувствительности ≥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 препаратами

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 Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A при лечении кобиметинибом. Примеры мощных ингибиторов изофермента CYP3A включают, но не ограничиваются ритонавиром, кобицистатом, телапревиром, лопинавиром, итраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, позаконазолом, нефазодоном и грейпфрутовым соком. Если одновременного применения с мощным ингибитором изофермента CYP3A нельзя избежать, следует тщательно следить за безопасностью пациентов. В случае кратковременного (⩽7 дней) применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A следует рассмотреть возможность приостановки лечения кобиметинибом во время применения такого ингибитора. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A Следует соблюдать осторожность при применении кобиметиниба одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Примеры умеренных ингибиторов изофермента CYP3A включают, но не ограничиваются амиодароном, эритромицином, флуконазолом, миконазолом, дилтиаземом, верапамилом, делавирдином, ампренавиром, фосампренавиром, иматинибом. При одновременном применении кобиметиниба с умеренным ингибитором изофермента CYP3A следует тщательно следить за безопасностью пациентов. Слабые ингибиторы изофермента CYP3A Кобиметиниб можно применять одновременно со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A без коррекции дозы. Индукторы изофермента CYP3A Одновременное применение кобиметиниба с мощным индуктором изофермента CYP3A не оценивалось 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. При одновременном применении с ингибиторами Р-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, 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 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». Серозная 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 ⩽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 ⩾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. 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 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, представленным в таблице 1. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годност и 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.

Срок хранения после открытия

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.