

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COTELLIC 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kobimetinib 20 mg

Her tablet, 20 mg kobimetinibe eşdeğer 22 mg kobimetinib hemifumarat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir) 36 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde 'COB' kabartması olan, yaklaşık 6,6 mm çaplı, beyaz, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

COTELLIC'in, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılmadığı relaps veya metastatik BRAF V600 mutasyonu pozitif olan malign melanom hastalarında vemurafenib ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir.

Progresyon sonrası, tek ajan veya başka tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılamaz. COTELLIC'in tek ajan olarak ilgili endikasyonda kullanımı uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Vemurafenib ile kombine COTELLIC tedavisi, yalnızca kanser hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

COTELLIC almadan önce, geçerli bir test yoluyla hastanın tümöründe BRAF V600 mutasyon pozitifliği tespit edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Pozoloji:

COTELLIC için önerilen doz, günde bir kez 60 mg'dır (20 mg'lık 3 tablet)

COTELLIC, 28 günlük bir siklus şeklinde kullanılmaktadır. Her bir COTELLIC dozu 20 mg'lık üç tabletten (60 mg) oluşmaktadır ve birbirini izleyen 21 gün boyunca günde bir kez alınmalıdır (1.-21. günler - tedavi dönemi); bunun ardından COTELLIC tedavisine 7 gün ara verilmektedir (22.-28. günler - tedavi arası). Her COTELLIC tedavi siklusu 7 günlük tedavi arası bittikten sonra başlatılmalıdır.

Vemurafenib'in pozolojisi ile ilgili bilgi için vemurafenib Kısa Ürün Bilgisi'ne bakılmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi:

COTELLIC tedavisine, hasta tedaviden fayda sağlayamayana veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar devam edilmelidir (bkz. Tablo 1).

Unutulan dozlar:

Bir dozun unutulması halinde, günde bir kez uygulama rejimini sürdürmek için, atlanan doz bir sonraki dozun kullanımından 12 saat öncesine kadar alınabilmektedir.

Kusma:

COTELLIC uygulanmasından sonra kusma olması durumunda, hasta o gün ek doz almamalı, ertesi gün tedaviye normal şekilde devam edilmelidir.

Genel doz ayarlamaları

COTELLIC veya vemurafenib dozunda yapılacak değişiklik, ilacı reçete eden hekimin hasta için bireysel olarak yapacağı güvenilirlik ya da tolerabilite değerlendirmesine dayanmalıdır. COTELLIC dozunda yapılacak değişiklikler, vemurafenib dozundaki değişikliğe bağlı değildir.

Dozların toksisite nedeniyle atlanması durumunda, atlanan dozlar alınmamalıdır. Doz azaltıldığında, daha sonraki bir dönemde doz artışı yapılmamalıdır.

Tablo 1'de, COTELLIC dozunun değiştirilmesine ilişkin genel tavsiyeler sunulmaktadır.

Tablo 1: Önerilen COTELLIC doz değişiklikleri

Derece (CTC-AE)*	Önerilen COTELLIC dozu
Derece 1 ya da Derece 2 (tolere edilebilen)	Doz azaltılmaz. COTELLIC dozu günde bir defa 60 mg (3 tablet) olarak sürdürülür
Derece 2 (tolere edilemeyen) ya da Derece 3/4	
Olayın 1. ortaya çıkışı	Derece \leq 1'e düşünceye kadar tedaviye ara verilir, tedaviye tekrar başlandığında günde bir kez 40 mg doz (2 tablet) kullanılır
Olayın 2. ortaya çıkışı	Derece \leq 1'e düşünceye kadar tedaviye ara verilir, tedaviye tekrar başlandığında günde bir kez 20 mg doz (1 tablet) kullanılır
Olayın 3. ortaya çıkışı	Tedavinin tamamen bırakılması düşünülmelidir

*Klinik advers olayların şiddeti, Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri v4.0'a (CTC-AE) göre derecelendirilmiştir.

Hemoraji için doz modifikasyon önerisi:

Derece 4 olaylar veya serebral hemoraji: COTELLIC tedavisi durdurulmalıdır. COTELLIC ile ilişkili hemoraji olayları durumunda COTELLIC tedavisi tamamen bırakılmalıdır.

Derece 3 olaylar: Olaya potansiyel katkısının olması durumuna karşı değerlendirme sırasında COTELLIC tedavisi kesilmelidir. Hemoraji olaylarında COTELLIC doz modifikasyonunun etkililiğine dair bir veri yoktur. COTELLIC tedavisine yeniden başlanacağı zaman klinik değerlendirme yapılmalıdır. COTELLIC tedavisi kesildiğinde, klinik olarak endike ise vemurafenib dozlamasına devam edilebilir.

Sol ventrikül disfonksiyonu için doz değişikliği tavsiyeleri:

Kardiyak semptomların COTELLIC tedavisine bağlı olduğu değerlendirilirse ve tedaviye ara verilmesini takiben düzelleme sağlanmazsa COTELLIC tedavisinin tamamen bırakılması düşünülmelidir.

Tablo 2 Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) başlangıca göre düşüş olan hastalarda COTELLIC için önerilen doz değişiklikleri

Hasta	LVEF değeri	COTELLIC İçin Önerilen Doz Değişikliği	Tedaviye ara verilmesinden sonraki LVEF değeri	Önerilen günlük COTELLIC dozu
Asemptomatik	\geq %50 (ya da %40 – 49 ve başlangıca göre <%10 mutlak düşüş)	Kullanılmakta olan doza devam edilir	Geçerli Değildir	Geçerli Değildir
	< %40 (ya da %40 – 49 ve başlangıca göre \geq %10 mutlak düşüş)	Tedaviye 2 hafta ara verilir	Başlangıca göre <%10 mutlak düşüş	Olayın 1. ortaya çıkışı: 40 mg
				Olayın 2. ortaya çıkışı: 20 mg
				Olayın 3. ortaya çıkışı: tedavi tamamen bırakılır
< %40 (ya da başlangıca göre \geq %10 mutlak düşüş)	Tedavi tamamen bırakılır			
Semptomatik	Geçerli Değildir	Tedaviye 4 hafta ara verilir	Asemptomatik ve başlangıca göre <%10 mutlak düşüş	Olayın 1. ortaya çıkışı: 40 mg
				Olayın 2. ortaya çıkışı: 20 mg
				Olayın 3. ortaya çıkışı: tedavi tamamen bırakılır
			Asemptomatik ve < %40 (ya da başlangıca göre \geq %10 mutlak düşüş)	Tedavi tamamen bırakılır
LVEF değerinden bağımsız olarak semptomatik	Tedavi tamamen bırakılır			

COTELLIC tedavisi değiştirildiğinde (klinik olarak endike olması durumunda), vemurafenib tedavisine devam edilebilir.

Rabdomiyoliz ve kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmeleri için doz modifikasyonu:

Rabdomiyoliz veya semptomatik CPK yükselmeleri:

COTELLIC tedavisine ara verilmelidir. Eğer rabdomiyoliz veya semptomatik CPK değerlendirmeleri 4 hafta içinde düzelme göstermezse, COTELLIC tedavisi tamamen bırakılmalıdır.

4 hafta içinde olayın ciddiyeti 1 derece azalırsa, klinik olarak endike ise, 20 mg azaltılmış dozla COTELLIC tedavisine yeniden başlanabilir. Hastalar yakından takip edilmelidir. Vemurafenib dozlamasına COTELLIC tedavisi modifiye edilirken devam edilebilir.

Asemptomatik CPK yükselmeleri:

Derece 4: COTELLIC tedavisine ara verilmelidir. Eğer CPK yükselmeleri, dozun kesilmesinden 4 hafta sonraya kadar Derece ≤ 3 'e gerilemiyorsa, COTELLIC tedavisi tamamen bırakılmalıdır.

Eğer CPK 4 hafta içinde Derece ≤ 3 'e gerilerse, klinik olarak endike ise 20 mg azaltılmış dozla ve hasta yakından izlenerek COTELLIC'e yeniden başlanabilir. Vemurafenib kullanımına COTELLIC tedavisi modifiye edildiğinde devam edebilir.

Derece ≤ 3 : Rabdomiyoliz engellendiğinde, COTELLIC dozunun modifiye edilmesine gerek yoktur.

Vemurafenib ile birlikte kullanıldığında, COTELLIC için doz değişikliği tavsiyeleri:

Karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormallikleri:

Karaciğerle ilgili Derece 1 ve 2 laboratuvar değeri anormallikleri için, COTELLIC ve vemurafenib tedavisine reçete edilen dozda devam edilmelidir.

Derece 3: COTELLIC tedavisine reçete edilen dozda devam edilmelidir. Vemurafenib dozu, klinik olarak uygun olduğu şekilde azaltılabilmektedir. Vemurafenib Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Derece 4: COTELLIC ve vemurafenib tedavisine ara verilmelidir. Karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormalliklerinin 4 hafta içerisinde Derece ≤ 1 'e düzelmesi durumunda, COTELLIC tedavisine 20 mg azaltılmış dozda ve vemurafenib tedavisine Kısa Ürün Bilgisi'ne göre klinik olarak uygun dozda tekrar başlanmalıdır.

Karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormalliklerinin 4 hafta içinde Derece ≤ 1 'e düzelmemesi ya da karaciğerle ilgili Derece 4 laboratuvar değeri anormalliklerinin ilk düzelmeyi takiben tekrar ortaya çıkması durumunda, COTELLIC tedavisi ve vemurafenib tedavisi tamamen bırakılmalıdır.

Fotosensitivite:

Derece ≤ 2 (tolere edilebilen) fotosensitivite, destekleyici bakım uygulanarak yönetilmelidir.

Derece 2 (tolere edilemeyen) ya da Derece ≥ 3 fotosensitivite: Derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar, COTELLIC ve vemurafenib tedavisine ara verilmelidir. Tedaviye, COTELLIC

dozunda değişiklik yapılmadan tekrar başlanabilir. Vemurafenib dozu azaltılmalıdır; ayrıntılı bilgi için vemurafenib Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Döküntü:

COTELLIC ya da vemurafenib tedavisi ile döküntü olayları ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak endike olduğu şekilde, COTELLIC ve/veya vemurafenib tedavisine ara verilebilir ve/veya doz azaltılabilir. Buna ek olarak, aşağıdaki durumlar için:

Derece ≤ 2 (tolere edilebilen) döküntü, destekleyici bakım uygulanarak yönetilmelidir. COTELLIC dozlamasına değişiklik yapılmadan devam edilebilir.

Derece 2 (tolere edilemeyen) ya da Derece ≥ 3 akneiform döküntü: Tablo 1'de COTELLIC için sunulan genel doz değişikliği önerileri izlenmelidir. COTELLIC tedavisi modifiye edildiğinde (klinik olarak endike olması durumunda), vemurafenib doz uygulamasına devam edilebilir.

Derece 2 (tolere edilemeyen) ya da Derece ≥ 3 akneiform dışı ya da makülopapüler döküntü: Değişiklik yapılmaksızın, uygulanan COTELLIC dozuna devam edilebilmektedir (klinik olarak endike olması halinde). Vemurafenib tedavisine ara verilebilir ve/veya dozu azaltılabilir; ayrıntılı bilgi için vemurafenib Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

QT uzaması:

Tedavi esnasında, QTc'nin 500 milisaniyeyi geçmesi halinde vemurafenib doz modifikasyonları için vemurafenib KÜB'üne (Bölüm 4.2) başvurunuz. Vemurafenib ile kombinasyon halinde alındığında, COTELLIC için doz modifikasyonu gerekmemektedir.

Uygulama şekli:

COTELLIC tabletler suyla birlikte bütün olarak yutulmalıdır. COTELLIC tabletler, öğünlerle birlikte ya da öğün dışı zamanlarda alınabilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği sonuçlarına dayanarak (bkz. Bölüm 5.2), hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin kısıtlı veri mevcuttur bu yüzden herhangi bir etki değerlendirme dışı bırakılamaz. COTELLIC şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, bağlanmamış kobimetinib plazma konsantrasyonları, karaciğer fonksiyonu normal hastalara kıyasla daha yüksek olabilir (bkz. Bölüm 5.2). COTELLIC kullanımı esnasında karaciğer testleri sonuçlarında anormallikler görülebilir. Herhangi bir derece karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) COTELLIC'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmaktadır ancak herhangi bir pozoloji önerisi yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

>65 yaşındaki hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Beyaz ırktan olmayan hastalar:

Beyaz ırktan olmayan hastalarda COTELLIC'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

COTELLIC ile kombinasyon halinde vemurafenib kullanımından önce, geçerli bir test ile hastaların BRAF V600 mutasyon-pozitif tümörlü oldukları doğrulanmalıdır.

BRAF inhibitörü kullanırken progresyon görülen hastalarda vemurafenib ile kombinasyon halinde COTELLIC kullanımı:

Daha önceden BRAF inhibitörü kullanırken progresyon görülmüş olan, vemurafenib ile kombinasyon halinde COTELLIC alan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Bu veriler, bu hastalarda kombinasyonun etkililiğinin daha düşük olacağını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, önceden BRAF inhibitörü ile tedavi edilmiş popülasyonda kombinasyonla tedavi öncesinde diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. BRAF inhibitörü tedavisi alırken progresyonun ardından, tedavilerin sıralaması henüz belirlenmemiştir.

Beyin metastazı olan hastalarda vemurafenib ile kombinasyon halinde COTELLIC kullanımı:

Sınırlı veriler, beyne metastaz yapmış BRAF V600 mutasyon-pozitif melanom hastalarında COTELLIC ve vemurafenib kombinasyonunun güvenliliğinin, COTELLIC'in vemurafenib ile kombinasyon halindeki bilinen güvenlilik profiliyle tutarlı olduğunu göstermektedir. COTELLIC ve vemurafenib kombinasyonunun bu hastalardaki etkililiği değerlendirilmemiştir. Kobimetinibin intrakraniyal aktivitesi henüz bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Hemoraji:

Major hemorajik olaylar da dahil, hemorajik olaylar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8)

Kanama riskini arttıran eşzamanlı tıbbi ürünleri kullanan (antiplatelet veya antikoagülan tedavisi de dahil) veya beyin metastazı gibi ilave kanama risk faktörleri bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hemoraji yönetimi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Seröz retinopati:

COTELLIC de dahil olmak üzere, MEK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda seröz retinopati (retina tabakaları içinde sıvı birikimi) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Olayların çoğu korioretinopati ya da retina dekolmanı olarak bildirilmiştir.

Seröz retinopati olaylarının ilk olarak başlamasına kadar geçen medyan süre 1 ay (sınır aralığı 0 - 9 ay) olarak belirlenmiştir. Klinik çalışmalarda gözlenen olayların çoğu, tedaviye ara verilmesinden ya da dozun azaltılmasından sonra iyileşmiş ya da asemptomatik Derece 1'e kadar düzelmiştir.

Yeni ya da kötüleşen görme bozukluğu semptomları için hastalar her ziyaretlerinde değerlendirilmelidir. Yeni ya da kötüleşen görme bozuklukları tespit edilmesi durumunda oftalmolojik bir muayene önerilmektedir. Seröz retinopati tanısı konması durumunda, görme semptomları Derece ≤ 1 'e düzelineye kadar COTELLIC tedavisine ara verilmelidir. Seröz retinopati, tedaviye ara verilerek, doz azaltılarak ya da tedavi tamamen bırakılarak yönetilebilir (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 1).

Sol ventrikül disfonksiyonu:

COTELLIC kullanan hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) başlangıca göre düşüş ortaya çıktığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Olayların ilk olarak başlamasına kadar geçen medyan süre 4 ay (1 - 13 ay) olarak belirlenmiştir.

LVEF, başlangıç değerlerinin saptanması için tedaviye başlamadan önce ve ardından bir aylık tedaviden sonra ve tedavinin bırakılmasına kadar en az 3 ayda bir ya da klinik olarak endike olduğu şekilde değerlendirilmelidir. LVEF düzeyinde başlangıca göre ortaya çıkan azalma, tedaviye ara verilerek, doz azaltılarak ya da tedavi tamamen bırakılarak yönetilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Doz azaltımı ile tedavilerine yeniden başlanan hastalar için LVEF ölçümleri 2 hafta, 4 hafta, 10 hafta ve 16 hafta sonrasında ve devamında klinik olarak endike olduğu şekilde yapılmalıdır.

Başlangıçtaki LVEF düzeyi, kurumsal olarak kullanılan normalin alt sınırından düşük ya da %50'nin altında olan hastalar araştırılmamıştır.

Karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormallikleri:

Karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormallikleri, COTELLIC, vemurafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında ve tek ajan olarak vemurafenib ile (ürünün Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız) ortaya çıkabilmektedir.

COTELLIC artı vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda, karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormallikleri, spesifik olarak alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde artışlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Kombinasyon tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında ayda bir kez ya da klinik olarak endike olduğu şekilde daha sık olarak karaciğerle ilgili laboratuvar testleri takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğerle ilgili Derece 3 laboratuvar değeri anormallikleri, vemurafenib tedavisine ara verilerek ya da dozu azaltılarak yönetilmelidir. Karaciğerle ilgili Derece 4 laboratuvar değeri anormallikleri, hem COTELLIC hem de vemurafenib tedavilerine ara verilerek, dozları düşürülerek ya da tedavi tamamen bırakılarak yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Rabdomiyoliz ve CPK yükselmeleri

COTELLIC alan hastalarda rabdomiyoliz rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer rabdomiyoliz teşhis edilirse, COTELLIC tedavisine ara verilmeli ve CPK seviyeleri ve diğer semptomlarda düzelmeye olana kadar gözlemlenmelidir. Rabdomiyolizin ciddiyetine göre, doz azaltılması veya tedavinin tamamen bırakılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Bazal değerin üzerindeki asemptomatik yükselmeler de dahil olmak üzere Derece 3 ve 4 CPK yükselmeleri, klinik çalışmalarda (bkz. Bölüm 4.8) COTELLIC ile vemurafenib alan hastalarda da meydana gelmiştir. Derece 3 ve 4 CPK yükselmelerinin ilk olarak başlamasına kadar geçen medyan süre 16 gündür (11 gün-10 ay); çözünürlüğü tamamlamak için medyan süre 16 gündür (2 gün-15 ay).

Serum CPK ve kreatinin seviyeleri, bazal değerleri veya başlangıç değerlerini ortaya koymak için tedavi başlamadan önce ölçülmeli ve sonrasında aylık olarak veya klinik olarak gerektikçe tedavi sırasında gözlemlenmelidir. Eğer serum CPK yükselirse, rabdomiyoliz veya diğer nedenlerin belirtileri kontrol edilmelidir. Semptomların ciddiyeti ve CPK yükselmeleri nedeniyle, tedavinin durdurulması, doz azaltılması veya tamamen bırakılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

İshal:

COTELLIC tedavisi gören hastalarda Derece ≥ 3 ve ciddi ishal bildirilmiştir. İshal, ishal önleyici ajanlarla ve destekleyici bakımla yönetilmelidir. Destekleyici bakıma rağmen görülen Derece ≥ 3 ishal durumlarında, ishal Derece ≤ 1 'e gerileyene kadar COTELLIC ve vemurafenib tedavisine ara verilmelidir. Derece ≥ 3 ishalin tekrarlaması durumunda COTELLIC ve vemurafenib dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İlaç-ilaç etkileşimleri - CYP3A inhibitörleri:

Güçlü CYP3A inhibitörlerin COTELLIC tedavisi ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. COTELLIC ile beraber eş zamanlı orta derecede etkili CYP3A inhibitörlerinin kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Eğer eş zamanlı güçlü veya orta derecede etkili CYP3A inhibitörü kullanımı kaçınılmaz ise, hastalar güvenlik için gözlem altında tutulmalı ve klinik olarak endike olduğu takdirde doz değişimi uygulanmalıdır.

QT uzaması:

Tedavi esnasında, QTc'nin 500 milisaniyeyi geçmesi halinde lütfen vemurafenib KÜB'ü Bölüm 4.2 ve 4.4'e başvurunuz.

Yardımcı maddeler:

COTELLIC tabletler, laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

COTELLIC her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların kobimetinib üzerindeki etkileri:

CYP3A inhibitörleri:

Kobimetinib, CYP3A tarafından metabolize edilir ve sağlıklı deneklerde, güçlü bir CYP3A inhibitörü (itakonazol) varlığında, kobimetinibin EAA'sı yaklaşık olarak 7 kat artmıştır. Etkileşimin boyutu hastalarda potansiyel olarak daha az olabilir.

Güçlü CYP3A inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.4): Güçlü CYP3A inhibitörlerinin tedavi ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A inhibitörleri ritonavir, kobisistat, telaprevir, lopinavir, itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, posakonazol, nefazodon ve greyfurt suyunu içermekle beraber bunlarla kısıtlı değildir. Eğer eş zamanlı güçlü CYP3A inhibitörü kullanımı kaçınılmaz ise, hastalar güvenlik için gözlem altında tutulmalıdır. Kısa süre (7 gün veya daha kısa) kullanılan güçlü CYP3A inhibitörleriyle kullanım esnasında kobimetinib tedavisine ara verilmesi düşünülebilir.

Orta derecede etkili CYP3A inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.4): Orta derecede etkili CYP3A inhibitörleriyle kullanım esnasında dikkatli olunmalıdır. Orta derecede etkili CYP3A inhibitörleri amiodaron, eritromisin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir, imatinibi içermekle beraber bunlarla kısıtlı değildir. Eş zamanlı orta derecede etkili CYP3A inhibitörü kullanımı halinde hastalar güvenlik için gözlem altında tutulmalıdır.

Hafif derecede etkili CYP3A inhibitörleri: Kobimetinib hafif derecede etkili CYP3A inhibitörleriyle, doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabilir.

CYP3A indükleyicileri:

Kobimetinibin güçlü bir CYP3A indükleyici ile birlikte kullanımı klinik araştırmalarda değerlendirilmemiştir; ancak kobimetinib maruziyetinin azalması olasıdır. Bu nedenle orta dereceli ve güçlü CYP3A indükleyicilerin (ör. karbamazepin, rifampisin, fenitoin ve St. John's Wort [sarı kantaron]) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. CYP3A indüksiyonu yapmayan ya da minimal düzeyde yapan alternatif ajanlar düşünülmelidir. Orta dereceli-güçlü CYP3A indükleyicilerle birlikte uygulandığında kobimetinib konsantrasyonlarının muhtemelen anlamlı ölçüde azaldığı göz önünde bulundurulduğunda, hastaya sağlanan etkinlik tehlikeye girebilmektedir.

P-glikoprotein inhibitörleri:

Kobimetinib P-glikoprotein (P-gp)'nin bir substratıdır. Siklosporin ve verapamil gibi P-gp inhibitörleriyle birlikte kullanımı kobimetinibin plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir.

Kobimetinibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

CYP3A ve CYP2D6 substratları:

Kanser hastalarında yapılan bir klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, kobimetinib varlığında plazma midazolam (duyarlı bir CYP3A substratı) ve dekstrometorpan (duyarlı bir CYP2D6 substratı) konsantrasyonlarının değişmediği belirlenmiştir.

CYP1A2 substratları:

In vitro, kobimetinib potansiyel CYP1A2 uyarıcısıdır ve bu nedenle, bu enzimin substratlarının (örneğin; teofilin) maruziyetini azaltabilir. Bu bulgunun klinik ilgisini değerlendirmek için klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

BCRP substratları:

Kobimetinib, *in vitro* olarak orta dereceli bir BCRP (Meme Kanseri Direnç Proteini) inhibitörüdür. Bu bulguyu değerlendirmek için klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır ve intestinal BCRP inhibisyonunun klinik ilgisi dışlanamamaktadır.

Diğer anti-kanser ajanlar:

Vemurafenib:

Cerrahi olarak çıkarılamayan ya da metastatik melanomu olan hastalarda COTELLIC ile vemurafenib arasında klinik olarak anlamlı herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi kanıtı mevcut değildir, bu nedenle doz ayarlaması önerilmez.

Kobimetinibin ilaç transport sistemleri üzerindeki etkileri:

In vitro araştırmaların sonuçları, kobimetinibin, karaciğer alım transporterleri OATP1B1, OATP1B3 ve OCT1'nin substratı olmadığını, ancak bu transporterleri zayıf bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Bu bulguların klinik önemi araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar COTELLIC tedavisi boyunca ve tedaviden sonra en az 3 ay süreyle prezervatif veya diğer bir bariyer metodu (mümkünse spermidli) gibi iki etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda COTELLIC kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında kobimetinib embriyoletaliteye ve fetüste büyük damar ve kafatası malformasyonlarına neden olmuştur. COTELLIC kesinlikle gerekli olmadıkça ve tedavinin anneye yararı ve fetus üzerindeki riski dikkatlice değerlendirilmediği sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Kobimetinibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk göz ardı edilemez. Emzirmenin sonlandırılması veya COTELLIC tedavisinin sonlandırılması ile ilgili karar verilirken, emzirmenin çocuğa faydası ile tedavinin anneye sağladığı yarar dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kobimetinibin fertilite üzerine etkisi ile ilgili insanlarda yapılmış çalışma yoktur. Fertilite üzerindeki etkiyi değerlendirmek üzere hayvanlarda kobimetinib ile çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, üreme organları üzerinde yan etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COTELLIC'in araç ve makine kullanımı üzerinde çok az etkisi vardır. Klinik çalışmalar sırasında COTELLIC ile tedavi edilen bazı hastalarda görme bozuklukları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Hastalara, görme bozuklukları yaşadıklarında veya görme yetilerini etkileyen herhangi bir yan etki yaşamaları durumunda araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

COTELLIC'in vemurafenib ile kombinasyon halinde kullanımındaki güvenliliği, GO28141 çalışmasında, BRAF V600 mutasyonu saptanan ileri evre melanomu olan 247 hastada değerlendirilmiştir. İlk Derece ≥ 3 advers olayların başlamasına kadar geçen süre, plasebo artı vemurafenib grubundaki 0,8 aya kıyasla, COTELLIC artı vemurafenib grubunda 0,6 ay olarak saptanmıştır.

COTELLIC'in vemurafenib ile kombinasyon halinde kullanımındaki güvenliliği, ayrıca NO25395 çalışmasında, BRAF V600 mutasyonu saptanan ileri evre melanomu olan 129 hastada değerlendirilmiştir. NO25395 araştırmasındaki güvenlilik profili, GO28141 araştırmasında gözlenen profille tutarlılık göstermiştir.

Çalışma GO28141'de, COTELLIC artı vemurafenib grubunda daha yüksek sıklıkla gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar ($>20\%$), diyare, döküntü, bulantı, ateş, ışığa duyarlılık reaksiyonu, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan kreatin fosfokinaz artışı ve kusma meydana gelmiştir. Plasebo artı vemurafenib grubunda daha yüksek sıklıkla gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar ($>20\%$), artralji, alopesi ve hiperkeratozis olmuştur. Her iki grupta da benzer sıklıklarda yorgunluk gözlemlenmiştir.

Vemurafenib tedavisi ile ilişkili istenmeyen tüm etkilerin tam tanımı için vemurafenib KÜB'üne bakınız.

Advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); daha önce tedavi edilmemiş, BRAF V600 mutasyonu pozitif, cerrahi olarak çıkarılamayan lokal ileri (Evre IIIc) veya metastatik melanomu (Evre IV) bulunan hastalarda yapılan, COTELLIC'in vemurafenib ile kombinasyon halinde kullanımı esnasındaki güvenlilik ve etkililiğini sadece vemurafenib kullanımı ile karşılaştıran, çok merkezli, randomize, çift-kör, placebo-kontrollü bir Faz III çalışmaya (GO28141) ait bulgulara dayanmaktadır.

AİR'lerin sıklığı, kobimetinib artı vemurafenib ile tedavi edilen hastalara ait, medyan 11,2 aylık takip süresi ile yapılan bir güvenlilik analizi (veri alımının durdurulduğu tarih: 19 Eylül 2014) sonuçlarına dayanmaktadır.

Melanomlu hastalarda bildirilen AİR'ler, MedDRA vücut sistemi organ sınıfına, sıklığa ve şiddet derecesine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklığın sınıflandırılmasında aşağıdaki kural kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor).

Aşağıda COTELLIC kullanımı ile ilişkilendirilen AİR'ler listelenmektedir. Herbir sıklık grubu içerisinde AİR'ler azalan şiddet sırasına göre belirtilmiş ve GO28141 çalışmasında toksisite değerlendirmesi için NCI-CTCAE v 4.0'a (genel toksisite kriterleri) göre raporlanmıştır.

Faz III çalışmada (GO28141) ^ COTELLIC ile tedavi edilen hastalarda oluşan AİR'ler

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve sınıflandırılmamış neoplazmalar

Yaygın : Bazal hücreli karsinom, kutanöz skuamöz hücreli karsinom**, keratoakantoma**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Dehidratasyon, hipofosfatemi, hiponatremi, hiperglisemi

Göz hastalıkları

Çok yaygın : Seröz retinopati^a, görme bulanıklığı

Yaygın : Görme bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Hipertansiyon, hemoraji*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : İshal, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın : Fotosensitivite^b, döküntü, makülo-papüler döküntü, akneiform dermatit, hiperkeratoz**, kaşıntı^c, cilt kuruluğu^c

Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları

Yaygın olmayan : Rabdomiyoliz***

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Ateş, titreme, periferik ödem^c

Araştırmalar

Çok yaygın : Kan kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmesi, ALT yükselmesi, AST yükselmesi, Gamma-Glutamil transferaz (GGT) yükselmesi, kan ALP yükselmesi

Yaygın : Ejeksiyon fraksiyonunda düşüş, kan bilirubininde yükselme

^aVeri alımının durdurulduğu tarih 19 Eylül 2014

* Lütfen 'Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklama' başlıklı bölümdeki *Hemoraji* paragrafına bakınız.

** Lütfen ‘Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklama’ başlıklı bölümdeki *Kutanöz skuamöz hücreli karsinom, keratoakantoma ve hiperkeratozis* paragrafına bakınız.

^a Seröz retinopatinin göstergesi olan korioretinopati ve retina dekolmanı olaylarını içermektedir (bkz. Bölüm 4.4)

^b Kombine şekil, ışığa duyarlılık reaksiyonu, güneş yanığı, solar dermatit, aktinik elastoz raporlarını içermektedir.

^c Bir kobimetinib monoterapi çalışmasında tanımlanan ADR'ler (ML29733; ABD çalışması). Ancak bu ADR'ler, rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda kobimetinib ve vemurafenib kombinasyonu için de bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklama

Hemoraji:

COTELLIC artı vemurafenib grubunda kanama olayları, plasebo artı vemurafenib grubuna kıyasla daha sık olarak bildirilmiştir (tüm tipler ve dereceler: %7'ye kıyasla %13). COTELLIC artı vemurafenib grubunda ilk başlangıç ortalama zamanı 6,1 aydır.

Olayların çoğu Derece 1 ya da 2 ve ciddi olmayan olaylardır. Çoğu olay COTELLIC dozunda değişiklik olmadan düzelmiştir. Pazarlama sonrası majör hemoraji olayları (intrakraniyal ve gastrointestinal sistem kanaması) raporlanmıştır. Hemoraji riski antiplatelet ve antikoagülan tedavisi ile birlikte kullanım sırasında artabilir. Eğer hemoraji meydana gelirse, klinik olarak belirtildiği şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.4).

Rabdomiyoliz

Pazarlama sonrası deneyimlerde rabdomiyoliz rapor edilmiştir. Advers reaksiyonun ciddiyetine göre, rabdomiyoliz belirtileri veya semptomları, belirtildiği gibi uygun bir klinik değerlendirme ve rabdomiyoliz tedavisinin kesilmesi ile kontrol altına alınır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Fotosensitivite:

COTELLIC artı vemurafenib grubunda fotosensitivite, plasebo artı vemurafenib grubuna kıyasla daha yüksek bir sıklıkta gözlenmiştir (%35'e kıyasla %47). Olayların çoğu Derece 1 ya da 2 ve plasebo artı vemurafenib grubundaki hastaların %0'ına kıyasla COTELLIC artı vemurafenib grubundaki hastaların %4'ünde ortaya çıkan Derece ≥ 3 olayları içermiştir.

Derece ≥ 3 olayların başlama zamanı açısından belirgin eğilimler ortaya çıkmamıştır. COTELLIC artı vemurafenib grubundaki Derece ≥ 3 fotosensitivite olayları, primer topikal ilaçla birlikte hem COTELLIC hem de vemurafenib doz uygulamasına ara verilerek tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Tek ajan olarak COTELLIC kullanımıyla herhangi bir fototoksisite kanıtı gözlenmemiştir.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom, keratoakantoma ve hiperkeratozis:

COTELLIC artı vemurafenib grubunda kutanöz skuamöz hücreli karsinom, plasebo artı vemurafenib grubuna kıyasla daha düşük bir sıklıkta bildirilmiştir (tüm dereceler: %13'e kıyasla %3). COTELLIC artı vemurafenib grubunda keratoakantoma, plasebo artı vemurafenib grubuna kıyasla daha düşük bir sıklıkta bildirilmiştir (tüm dereceler: %9'a kıyasla %2). COTELLIC artı vemurafenib grubunda hiperkeratozis, plasebo artı vemurafenib grubuna kıyasla daha düşük bir sıklıkta bildirilmiştir (tüm dereceler: %30'a kıyasla %11).

Seröz retinopati:

COTELLIC ile tedavi edilen hastalarda seröz retinopati olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Yeni ortaya çıkan ya da kötüleşen görme bozuklukları bildiren hastalar için oftalmolojik muayene önerilmektedir. Seröz retinopati, tedaviye ara verilerek, doz azaltılarak ya da tedavi tamamen bırakılarak yönetilebilmektedir (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 1).

Sol ventrikül disfonksiyonu:

COTELLIC kullanan hastalarda, LVEF değerinde başlangıca göre düşüş olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). LVEF, başlangıç değerlerinin saptanması için tedaviye başlamadan önce, ardından ilk bir aylık tedaviden sonra ve tedavinin bırakılmasına kadar en az 3 ayda bir ya da klinik olarak endike olduğu şekilde değerlendirilmelidir. LVEF düzeyinde başlangıca göre ortaya çıkan azalma, tedaviye ara verilerek, doz azaltılarak ya da tedavi tamamen bırakılarak yönetilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Laboratuvar değeri anormallikleri

Karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormallikleri:

Vemurafenib ile kombinasyon halinde COTELLIC tedavisi uygulanan hastalarda, karaciğerle ilgili laboratuvar değeri anormallikleri, özellikle ALT, AST ve ALP düzeylerinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Karaciğerle ilgili laboratuvar testleri, kombinasyon tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında ayda bir kez ya da klinik olarak endike olduğu şekilde daha sık olarak takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kan kreatinin fosfokinaz (CPK) artışı:

GO28141 çalışmasında (bkz. Bölüm 4.2) COTELLIC artı vemurafenib grubunun tedavisinde plasebo artı vemurafenib grubu tedavisine kıyasla kandaki CPK seviyesinde asemptomatik artış gözlemlenmiştir. Çalışmanın her bir tedavi grubunda, kanda CPK düzeyinde eş zamanlı bir artışla birlikte bir rabdomiyaliz vakası gözlemlenmemiştir.

Tablo 3'te tüm Dereceler ve Derece 3-4 için, ölçülmüş karaciğer laboratuvar anomalileri ve kreatinin fosfataz yükselmesi sıklığı gösterilmektedir:

Tablo 3 GO28141 Faz III çalışmasında gözlenen karaciğer fonksiyonu ve diğer laboratuvar testleri

Bildirilen laboratuvar verilerinde değişiklik	Kobimetinib + vemurafenib (n=247) (%)		Plasebo + vemurafenib (n=246) (%)	
	Tüm Dereceler	Derece 3-4	Tüm Dereceler	Derece 3-4
Karaciğer fonksiyon testi				
ALP yükselmesi	69	7	55	3
ALT yükselmesi	67	11	54	5
AST yükselmesi	71	7	43	2
GGT yükselmesi	62	20	59	17
Kan bilirubin yükselmesi	33	2	43	1
Diğer laboratuvar anomalileri				
Kan CPK yükselmesi	70	12	14	<1

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek bozukluğu:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, hafif ya da orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kısıtlı veri vardır. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda COTELLIC dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu: Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

COTELLIC'in çocuklar ve ergenlerde güvenliliği tam olarak belirlenmemiştir. COTELLIC'in güvenliliği, solid tümörleri olan 2 ila 17 yaşları arasındaki 55 pediyatrik hastada yapılan çok merkezli, açık etiketli bir doz yükseltme çalışmasında değerlendirilmiştir. COTELLIC'in bu hastalardaki güvenlilik profili, yetişkin popülasyondaki ile tutarlı olmuştur (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik melanomlu hastalarda COTELLIC'in vemurafenib ile kombinasyonu Faz III çalışmasında (n=247), 183 hasta (%74) 65 yaşından küçük, 44 hasta (%18) 65-74 yaşları arasında, 16 hasta (%6) 75-84 yaşları arasında ve 4 hasta (%2) 85 yaş ile üstüdür. Advers etki görülme oranı 65 yaşından küçük ve 65 yaş ile üstü hastalarda benzerdir. 65 yaş ile üstü hastaların, 65 yaşından küçük hastalarla kıyaslandığında kobimetinib tedavisinin kesilmesine yol açan ciddi advers etkileri yaşamaları daha olasıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda herhangi bir doz aşımı deneyimi olmamıştır. Doz aşımından şüphelenilmesi durumunda, COTELLIC tedavisi durdurulmalı ve destekleyici bakım uygulanmalıdır. COTELLIC ile doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EE02

Etki mekanizması:

COTELLIC, mitojen-aktif hücre dışı sinyal-regüle kinaz (MEK) 1 ve MEK 2'yi hedefleyerek ve sonucunda hücre dışı sinyal-regüle kinaz (ERK) 1 ve ERK 2'nin fosforilasyonunu inhibe ederek mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolağını bloke eden, geri-dönümlü, selektif, allosterik, oral bir inhibitördür. Böylece kobimetinib, MEK1/2

sinyal ağını inhibe etmek suretiyle, MAPK yolağı tarafından tetiklenen hücre proliferasyonunu bloke eder.

Klinik öncesi modellerde, kobimetinib ve vemurafenib kombinasyonunun melanoma hücrelerindeki mutasyona uğramış BRAF V600 proteinleri ve MEK proteinlerini eşzamanlı olarak hedeflemesiyle, iki ürünü içeren bu kombinasyonun MEK1/2 aracılığıyla MAPK yolağının reaktivasyonunu inhibe ettiği ve bunun da, intraselüler sinyal iletiminin daha güçlü bir şekilde inhibisyonuna ve tümör hücresi proliferasyonunun azalmasına yol açtığı gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Santral sinir sistemi metastazı olan hastalarda veya non-kutanöz malign melanom hastalarında vemurafenib ile kombinasyon şeklindeki COTELLIC'in güvenliliği ve etkililiği hakkında veri mevcut değildir.

Çalışma GO28141 (coBRIM):

GO28141 çalışması, BRAF V600 mutasyonu pozitif, cerrahi yöntemle çıkarılamayan lokal olarak ilerlemiş (evre IIIc) ya da metastatik melanomu (evre IV) olan önceden tedavi edilmemiş hastalarda vemurafenib ile kombinasyon halinde uygulanan COTELLIC'in sağladığı güvenlilik ve etkililiğin vemurafenib artı plasebo ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmadır.

Çalışma GO28141'e sadece ECOG performans durumu 0 ve 1 olan hastalar kaydedilmiştir. ECOG performans durumu 2 veya daha yüksek olan hastalar, çalışma dışında bırakılmıştır.

Cobas® 4800 BRAF V600 mutasyon testi kullanılarak BRAF V600 mutasyonunun doğrulanmasını takiben, cerrahi yöntemle çıkarılamayan lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik melanomu olan önceden tedavi edilmemiş 495 hasta, aşağıdaki tedaviler uygulanmak üzere randomize olarak gruplara ayrılmıştır:

- Yirmi sekiz günlük her bir tedavi siklusunun 1.-21. günleri arasında günde bir kez plasebo ve 1.-28. günleri arasında günde iki kez 960 mg vemurafenib veya
- Yirmi sekiz günlük her bir tedavi siklusunun 1.-21. günleri arasında günde bir kez 60 mg COTELLIC ve 1.-28. günleri arasında günde iki kez 960 mg vemurafenib

Araştırmacı (INV) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PS) birincil sonlanım noktasını oluşturmuştur. İkincil sonlanım noktaları; genel sağkalım (GS), objektif yanıt oranı, araştırmacı tarafından değerlendirilmiş yanıt süresi (YS) ve bağımsız bir inceleme kuruluşu (IRF) tarafından değerlendirilen PS'yi içermiştir.

Önemli başlangıç özellikleri aşağıdakileri içermiştir: hastaların %58'ini erkekler oluşturmuştur, medyan yaş 55'tir (sınır aralığı 23-88 yaş), %60'ında evre M1c metastatik melanom saptanmış ve LDH düzeyi yükselmiş olan hasta oranı, COTELLIC artı vemurafenib grubunda %46,3, plasebo artı vemurafenib grubunda ise %43 olarak belirlenmiştir.

GO28141 çalışmasında 65-74 yaş aralığında 89 hasta (%18,1), 75-84 yaş aralığında 38 hasta (%7,7) ve 85 yaş ile üstü 5 hasta (%1) yer almıştır.

Etkililik sonuçları Tablo 4'te özetlenmektedir.

Tablo 4 GO28141 (coBRIM) çalışmasının etkililik sonuçları

	COTELLIC + vemurafenib N=247	Plasebo + vemurafenib N=248
<u>Birincil Sonlanım Noktası^{a,f}</u>		
Progresyonsuz Sağkalım (PS)		
Medyan (ay) %95 GA	12,3 (9,5, 13,4)	7,2 (5,6, 7,5)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Önemli İkincil Sonlanım Noktaları^{a,f}</u>		
Genel Sağkalım (GS)^g		
Medyan (ay) %95 GA	22,3 (20,3, NE)	17,4 (15, 19,8)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,70 (%95 GA: 0,55, 0,9) (p değeri 0.005 ^e)	
Objektif Yanıt Oranı (OYO)	172 (69,6%)	124 (50%)
Objektif yanıt oranı için %95 GA ^c	(63,5%, 75,3%)	(43,6%, 56,4%)
OYO'daki fark (%95 GA) ^d	19,6 (11, 28,3)	
En İyi Genel Yanıt		
Tam Yanıt	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Kısmi Yanıt	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Stabil hastalık	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Yanıt süresi		
Medyan yanıt süresi (ay) Medyan için %95 GA	13 (11,1, 16,6)	9,2 (7,5, 12,8)

NE= değerlendirilebilir değildir.

^a RECIST v1.1 kullanılarak araştırmacı (INV) tarafından değerlendirilmiş ve doğrulanmıştır

^b Coğrafi bölgeye ve metastaz sınıflamasına (hastalık evresi) göre katmanlandırılmış analiz

^c Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak

^d Hauck-Anderson yöntemi kullanılarak

^e GS p-değeri (0,005), önceden belirlenmiş limiti (p<0,0499) geçmiştir

^f Bu güncellenmiş PS analizinin ve OYO, En İyi Genel Yanıt ve YS sekonder bitiş noktalarının veri alımının durdurulduğu tarih 16 Ocak 2015'tir. Medyan takip süresi 14,2 aydır.

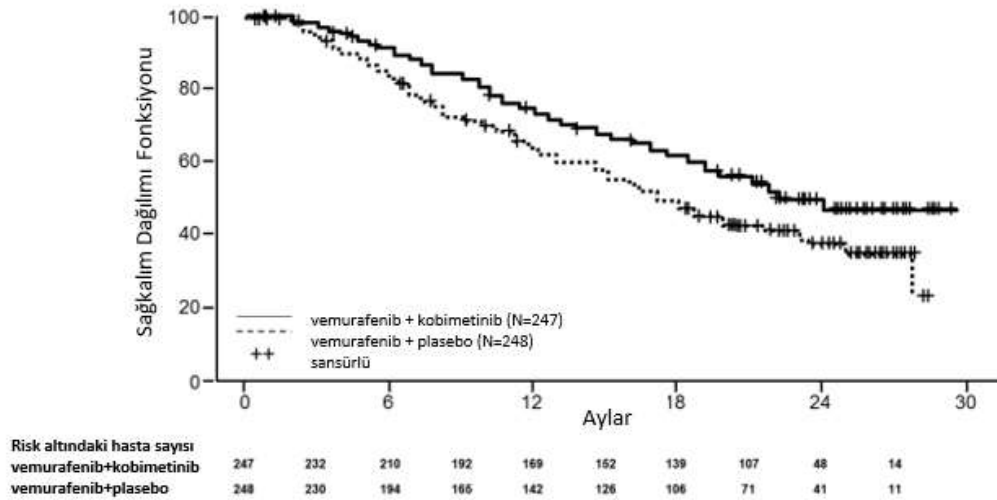
^g Final OS analizinin veri alımının durdurulduğu tarih 28 Ağustos 2015'tir. Medyan takip süresi 18,5 aydır.

GO28141 çalışması için primer analiz, 09 Mayıs 2014 veri alımı durdurulma tarihiyle yürütülmüştür. COTELLIC artı vemurafenib verilen hastalar, plasebo artı vemurafenib verilen hastalarla karşılaştırıldığında, primer sonlanım noktası, araştırmacı tarafından değerlendirilmiş PS'de anlamlı gelişme gözlemlenmiştir (HR 0,51 (0,39; 0,68); p-değeri < 0,0001). Araştırmacı tarafından değerlendirilmiş PS medyan tahmini, COTELLIC artı vemurafenib grubu için 9,9 ay ve plasebo artı vemurafenib grubu için 6,2 ay olmuştur. PS'nin bağımsız incelemesi için medyan tahmini, COTELLIC artı vemurafenib grubu için 11,3 ay ve plasebo artı vemurafenib grubu için 6 ay olmuştur (HR 0,60 (0,45; 0,79); p-değeri = 0,0003).

Objektif yanıt oranı (OYO), COTELLIC artı vemurafenib grubunda %67,6; plasebo artı vemurafenib grubunda %44,8 olmuştur. OYO'daki fark %22,9 olmuştur (p-değeri<0,0001).

GO28141 çalışmasının final analizi, veri alımı sonlandırılma tarihi 28 Ağustos 2015 olacak şekilde tamamlanmıştır. COTELLIC artı vemurafenib grubundaki hastalarda GS'de, plasebo artı vemurafenib grubundaki hastalara kıyasla önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir (bkz. Şekil 1). COTELLIC artı vemurafenib grubu için 1 yıllık (%75) ve 2 yıllık (%48) GS beklentileri plasebo artı vemurafenib grubundaki hastalardan daha yüksektir (sırasıyla %64 ve %38).

Şekil 1: Final Genel Sağkalım Ait Kaplan-Meier Eğrileri – Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon (veri alımının durdurulduğu tarih: 28 Ağustos 2015)



Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım Alt-Grup Analizlerinin Tehlike Oranlarına Ait Forest Plot – Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon (veri alımının durdurulduğu tarih: 28 Ağustos 2015)

Başlangıç risk faktörleri	placebo + vemurafenib n=248				kobimetinib + vemurafenib n=247				HR	95% (Wald CI)	kobimetinib + vemurafenib kolunda daha iyi	placebo + vemurafenib kolunda daha iyi
	N	= Olaylar	Medyan (ay)		N	= Olaylar	Medyan (ay)					
Tüm hastalar*	495	348	141	17.4	247	114	22.3	0.70	(0.54-0.88)			
Hastalık evresi												
IIC	34	13	8	19.1	21	4	NE	0.29	(0.08-1.03)			
M1A	80	40	9	NE	40	8	NE	0.85	(0.33-2.18)			
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	0.85	(0.48-0.87)			
Hastalık evresi (IIC, M1A/M1B veya M1C)												
M1C	299	153	106	14.8	146	80	18.9	0.85	(0.48-0.87)			
Rezektif edilmez evre IIC, M1A/M1B	196	95	35	NE	101	34	NE	0.83	(0.52-1.33)			
Yaş grubu (yıl)												
<65	362	179	99	18.3	183	85	22.1	0.75	(0.56-1.01)			
≥65	133	89	42	14.7	64	29	24.1	0.56	(0.35-0.91)			
İrk												
Beyaz	462	235	135	17.4	227	104	22.8	0.66	(0.53-0.88)			
Beyaz olmayan	33	13	8	NE	20	10	22.3	1.60	(0.36-7.16)			
Dişiyet												
Kadın	206	108	54	22.7	101	40	NE	0.72	(0.48-1.08)			
Erkek	286	140	87	15.0	146	74	21.1	0.68	(0.48-0.90)			
Coğrafî bölge												
Avustralya/Yeni Zelanda/Diğer	78	38	16	23.0	40	13	NE	0.71	(0.34-1.48)			
Avrupa	366	184	111	16.1	182	87	22.8	0.67	(0.51-0.88)			
Kuzey Amerika	51	26	14	22.7	25	14	19.2	0.95	(0.45-2.00)			
ECOG Performans durumu												
Bilinmiyor	8	4	2	NE	4	3	15.7	4.34	(0.42-44.47)			
0	348	184	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	0	0	NE	1	0	NE	NE	(NE-NE)			
Monitör edilen serum LDH												
Bilinmiyor	11	6	5	9.4	5	0	NE	<0.01	(0.00-NE)			
Yükselmiş	216	104	70	11.2	112	73	14.8	0.77	(0.56-1.07)			
Normal	268	138	86	23.3	130	41	NE	0.59	(0.40-0.87)			
Daha önce tedavi edilmiş beyin metastazı												
Evet	3	2	1	NE	1	0	NE	<0.01	(0.00-NE)			
Hayır	492	246	140	17.4	246	114	22.3	0.70	(0.55-0.89)			
Önceki adjuvan tedavi												
Evet	48	24	13	19.1	24	10	NE	0.76	(0.33-1.75)			
Hayır	447	224	128	17.4	223	104	22.3	0.69	(0.53-0.89)			
BRAF ^{V600E} mutasyon durumu												
V600E	344	174	101	17.5	170	82	21.9	0.73	(0.55-0.96)			
V600K	56	32	17	16.7	24	11	24.1	0.79	(0.37-1.68)			

Genel sağlık durumu / sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, EORTC QLQ-C30 anketi kullanılarak, hasta bildirim yoluyla ölçülmüştür. Tüm işlev alanlarına ait skorlar ve semptomların çoğunda (iştah kaybı, konstipasyon, bulantı ve kusma, dispne, ağrı, yorgunluk) klinik olarak anlamlı bir değişiklik (tüm skorlarda başlangıca göre ≤ 10 puan değişiklik) olmadığı ve iki tedavi grubu arasında başlangıçtan ortalama değişikliğin benzer olduğu gösterilmiştir.

Çalışma NO25395 (BRIM7):

COTELLIC'in etkililiği, Faz Ib araştırma olan NO25395'de değerlendirilmiştir; NO25395 araştırması, COTELLIC'in BRAF V600 mutasyonu pozitif (Cobas® 4800 BRAF V600 Mutasyon Testi ile saptanmıştır) cerrahi yöntemle çıkarılamayan ya da metastatik melanomu olan hastalarda vemurafenib tedavisine ek olarak kullanıldığında sağladığı güvenlilik, tolerabilite, farmakokinetik ve etkililiği değerlendirmek üzere tasarlanmıştır.

Bu çalışmada COTELLIC ve vemurafenib ile 129 hasta tedavi edilmiştir: daha önce BRAF inhibitörü tedavisi (BRAFi) uygulanmamış olan 63 hasta ve daha önce uygulanan vemurafenib tedavisi sırasında progresyon görülen 66 hasta. Daha önce BRAFi kullanmamış ileri melanomu olan 63 hastadan 20'sine, çoğunluğu (%80) immunoterapi olmak üzere, daha önce sistemik tedavi uygulanmıştır.

NO25395 araştırmasının daha önce BRAFi kullanmamış popülasyonundan elde edilen sonuçların, genel olarak GO28141 araştırmasının sonuçlarıyla tutarlı olduğu belirlenmiştir. Daha önce BRAFi kullanmamış hastalarda (n=63), %87 şeklindeki bir objektif yanıt oranı elde edilmiş ve bu oran, hastaların %16'sında elde edilen tam yanıtı da içermiştir. Medyan yanıt süresi 14,3 ay olarak belirlenmiştir. Daha önce BRAFi kullanmamış olan hastalar için medyan PS 13,8 ay ve medyan takip süresi 20,6 ay olmuştur.

Vemurafenib tedavisi sırasında progresyon görülen hastalarda (n=66), objektif yanıt oranı %15 olarak saptanmıştır. Medyan yanıt süresi 6,8 ay olarak belirlenmiştir. Vemurafenib tedavisi sırasında progresyon görülen hastalar için medyan PS, 8,1 aylık medyan takip süresi ile 2,8 ay olmuştur.

BRAF inhibitörü ile tedavi edilmemiş hastalarda, medyan genel sağkalım 28,5 ay (%95 GA 23,3-34,6) olmuştur. BRAF inhibitörü tedavisi sırasında progresyon görülen hastalarda, medyan genel sağkalım 8,4 ay (%95 GA 6,7-11,1) olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

COTELLIC'in güvenlilik, etkililik ve farmakokinetiğini değerlendirmek için pediyatrik hastalarda (< 18 yaş, n=55) bir faz I/II, çok merkezli, açık etiketli, doz artırma çalışması yapılmıştır. Çalışma, standart tedavinin etkisiz veya tolere edilemez olduğu kanıtlanmış veya hiçbir iyileştirici standart bakım tedavi seçeneğinin bulunmadığı, bilinen veya potansiyel RAS/RAF/MEK/ERK yolu aktivasyonlu solid tümörleri olan pediyatrik hastaları içermiştir. Hastalar, her 28 günlük döngünün 1-21. günlerinde, günde bir kez 60 mg'a kadar COTELLIC ile tedavi edilmiştir. Genel yanıt oranı, yalnızca 2 kısmi yanıtla (%3,6) düşük olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Kanser hastalarında 60 mg oral doz uygulamasını takiben, kobimetinibin medyan 2,4 saatlik bir T_{maks} ile orta dereceli bir absorpsiyon hızı olduğu gösterilmiştir. Ortalama sabit durum C_{maks} ve EAA_{0-24} , sırasıyla 273 ng/mL ve 4340 ng.saat/mL olarak saptanmıştır. Sabit durumda ortalama birikim oranı yaklaşık 2,4 kat artmıştır. Kobimetinibin, ~3,5 mg ila 100 mg doz aralığında doğrusal bir farmakokinetiği vardır.

Kobimetinibin mutlak biyoyararlanımı, sağlıklı gönüllülerde %45,9 (%90 GA: %39,7, %53,1) olarak belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde bir insan kütle dengesi araştırması yapılmış ve kobimetinibin yaygın olarak metabolize edildiği ve feçes yoluyla atıldığı gösterilmiştir. Emilen fraksiyonun ~%88 olduğu belirlenmiştir ve bu da yüksek bir emilim düzeyi ve ilk geçiş metabolizmasını göstermektedir.

Sağlıklı gönüllülerde tokluk durumunda (yağ içeriği yüksek bir öğün) uygulandığında, kobimetinibin farmakokinetiği açlık durumuna kıyasla değişiklik göstermemektedir. Farmakokinetiğinin besinlerden etkilenmemesi nedeniyle, kobimetinib besinlerle birlikte ya da öğün dışı zamanlarda kullanılabilir.

Dağılım:

Kobimetinib, *in vitro* olarak insan plazma proteinlerine %94,8 oranında bağlanmaktadır. İnsan kırmızı kan hücrelerine ağırlıklı bir bağlanma gözlenmemiştir (kan/plazma oranı 0,93).

2 mg'lık bir IV doz uygulanan sağlıklı gönüllülerde dağılım hacmi 1050 L olarak saptanmıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizi temel alındığında, kanser hastalarındaki görülen dağılım hacmi 806 L olarak belirlenmiştir.

Kobimetinib, P-gp *in vitro* substratıdır. Kan beyin bariyerindeki taşınması bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

CYP3A ile oksidasyon ve UGT2B7 ile glukuronidasyonun, kobimetinib metabolizmasının başlıca yolları olduğu görülmektedir. Kobimetinib, plazmada ağırlıklı olan kısımdır. Plazmada, insana spesifik metabolitler ya da dolaşımdaki toplam radyoaktivitenin %10'undan daha yüksek oranda oksidatif metabolitler gözlenmemiştir. Feçes ve idrarda saptanan değişmemiş formdaki tıbbi ürün, uygulanan dozun sırasıyla %6,6 ve %1,6'sını oluşturmuştur ve bu da, kobimetinibin primer olarak metabolize edildiğini ve böbrek yoluyla atılımının çok düşük olduğunu göstermektedir. *In vitro* veriler, kobimetinibin OAT1, OAT3 veya OCT2 inhibitörü olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Kobimetinib ve metabolitleri sağlıklı denekler üzerinde kütle balans araştırması ile karakterize edilmiştir. Ortalama olarak dozun % 94'ü, 17 gün içerisinde geri alınır. Kobimetinibin metabolizasyonu ve eliminasyonu ağırlıklı olarak feçeste gerçekleşir.

2 mg'lık kobimetinib dozunun IV yolla uygulanmasını takiben ortalama plazma klerensi 10,7 L/saat olarak saptanmıştır. Kanser hastalarında 60 mg'lık oral dozu takiben ortalama görülen klerens 13.8 L/saat olmuştur. Kobimetinib dozunun oral yolla uygulanmasını takiben ortalama eliminasyon yarılanma ömrünün 43,6 saat (sınır aralığı: 23,1 - 69,6 saat) olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, kobimetinibin sistemik dolaşımdan tamamen temizlenmesi, tedavinin durdurulmasını takiben 2 hafta alabilmektedir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Kobimetinibin, ~3,5 mg ila 100 mg doz aralığında doğrusal bir farmakokinetiği vardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, cinsiyet, ırk, etnik köken, başlangıçtaki ECOG değeri, hafif ve orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu, kobimetinibin farmakokinetiğini etkilememiştir. Başlangıçtaki yaş ve başlangıçtaki vücut ağırlığının, sırasıyla kobimetinib klerensi ve dağılım hacmi için istatistiksel olarak anlamlı ortak değişkenleri olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte duyarlılık analizi, bu ortak değişkenlerden hiçbirinin sabit durum maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Cinsiyet:

210 kadın ve 277 erkeğin dahil edildiği bir popülasyon farmakokinetiği analizi temel alındığında, cinsiyet, kobimetinib maruziyeti üzerinde etki göstermemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü 133 hastanın dahil edildiği bir popülasyon farmakokinetiği analizi temel alındığında, yaş, kobimetinib maruziyeti üzerinde etki göstermemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Klinik öncesi veriler ve insanlardaki kütle dengesi araştırması temel alındığında, kobimetinib ağırlıklı olarak metabolize edilmektedir ve böbrek yoluyla atılımı minimal düzeydedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda resmi farmakokinetik araştırması yapılmamıştır.

Hafif böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi - KRKL 60 ila < 90 mL/dakika) olan 151 hasta, orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu (KRKL 30 ila < 60 mL/dakika) olan 48 hasta ve böbrek fonksiyonu normal (KRKL \geq 90 mL/dakika) olan 286 hastadan elde edilen verilerin kullanıldığı bir popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçları, KRKL'nin kobimetinib maruziyeti üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu kobimetinib maruziyetini etkilememektedir. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda COTELLIC kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Kobimetinibin farmakokinetiği hafif derecede karaciğer bozukluğu (Child Pugh A) olan 6, orta derecede karaciğer bozukluğu (Child Pugh B) olan 6, şiddetli karaciğer bozukluğu (Child Pugh C) olan 6 ve 10 sağlıklı denekte incelenmiştir. Tek doz uygulamadan sonraki sistemik total kobimetinib maruziyeti, hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan deneklerde sağlıklı denekler ile benzerdir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan deneklerde total kobimetinib maruziyeti (sağlıklı deneklere kıyasla $EAA_{0-\infty}$ geometrik ortalama oran 0,69), klinik olarak anlamlı olmayan derecede daha düşüktür. Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan deneklerdeki bağlanmamış kobimetinib maruziyetleri, normal karaciğer fonksiyonu olan deneklerdekine benzerdir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan deneklerdeki bağlanmamış kobimetinib maruziyeti, normal karaciğer fonksiyonu olan deneklerdekinden yaklaşık 2 kat daha fazladır (bkz. Bölüm 4.2)

Pediyatrik popülasyon

Tablet ve süspansiyon formülasyonları için kanserli pediyatrik hastalarda maksimum tolere edilen doz (MTD) sırasıyla 0,8 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir. Pediyatrik hastalarda 1 mg/kg/gün (süspansiyon formülasyonu) olarak beyan edilen MTD'de geometrik ortalama (%CV) kararlı durum maruziyetleri $C_{maks,ss}$ 142 ng/mL (%79,5) ve $EAA_{0-24,ss}$ 1862 ng.s /mL (%87) olmuştur. Bu, günde bir kez 60 mg'lık bir dozda yetişkinlere göre yaklaşık %50 daha düşüktür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kobimetinib ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Kobimetinib ile yapılan standart genotoksisite araştırmalarının tümü negatif sonuç vermiştir.

Hayvanlarda kobimetinib ile özel fertilité araştırmaları yapılmamıştır. Toksikoloji çalışmalarında, üreme dokularında dejeneratif değişiklikler gözlenmiş ve bu değişiklikler, sıçanlarda korpus luteumlar ve seminal vezikül, epididim ve vajinal epitel hücrelerinin ve köpeklerde epididim epitel hücrelerinin apoptoz/nekrozundaki artışı içermiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Kobimetinib önerilen dozda gebe sıçanlara uygulandığında, sistemik maruziyet insanlardakine benzer olmuş ve embriyoletaliteye ve fetüste büyük damar ve kafatası malformasyonlarına neden olmuştur.

Kobimetinibin vemurafenib ile kombine kullanıldığında kardiyovasküler güvenliliği *in vivo* değerlendirilmemiştir. *In vitro* olarak, kobimetinib, 60 mg dozdaki pik plazma konsantrasyonlarından (C_{maks} ; bağılı olmayan $C_{maks} = 14$ ng/mL [0,03 mcM]) yaklaşık 18 kat daha yüksek konsantrasyonlarında, orta dereceli bir hERG iyon kanalı inhibisyonu ($IK_{50} = 0,5$ mcM [266 ng/mL]) oluşturmuştur.

Sıçanlar ve köpeklerde yapılan toksisite araştırmalarında, klinik olarak etkili düzeylerin altındaki plazma maruziyetlerinde, kemik iliği, gastrointestinal sistem, deri, timus, adrenal bez, karaciğer, dalak, lenf düğümü, böbrek, kalp, over ve vajinada genellikle geri dönüşlü olan dejeneratif değişiklikler ortaya çıktığı belirlenmiştir. Doz sınırlayıcı toksisiteler,

sıçanlarda deri ülserasyonları, yüzey eksüdatları ve akantozu, köpeklerde ise kronik aktif enflamasyon ve değişen derecelerde gastroenteropatiyle bağlantılı özofagus dejenerasyonunu içermiştir.

Yavru sıçanlarda yapılan bir tekrarlanan doz toksisitesi araştırmasında, sistemik kobimetinib maruziyetleri erişkin sıçanlara benzer düzeyde olduğunda, doğum sonrası 10. gündeki sistemik kobimetinib maruziyetlerinin, erişkin sıçanlara benzer düzeyde olduğu doğum sonrası 38. güne kıyasla 2-11 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yavru sıçanlarda kobimetinib uygulaması, erişkinlerde yapılan pivotal toksisite araştırmalarında gözlenenlere benzer değişikliklere yol açmıştır - bunlar, timus ve karaciğerdeki geri dönüşlü dejeneratif değişiklikleri; dalak ve tiroid/paratiroid ağırlıklarının azalmasını; fosfor, bilirubin ve kırmızı kan hücre kütlesi artışlarını ve trigliserid düzeylerindeki düşüşü içermektedir. Yavru hayvanlarda ölüm oranı (3 mg/kg) dozajında gerçekleşmiştir, ki bu doz yetişkin hayvanlarda ölüme sebebiyet vermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Mikrokristalin selüloz (E460)

Kroskarmelloz sodyum (E468)

Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Macrogol 3950

Talk (E553b)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC blisterler

Ambalaj boyutu: 63 film kaplı tablet (21 tabletlik 3 blister)

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/803

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 05.04.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ