

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
фармация комитеті төрағасының  
2018 жылғы 04 қазанда  
№ N017339 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Котеллик**

▼ Осы дәрілік зат препараттың қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты анықтау үшін қосымша мониторинг құралы болып табылады. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен күмәнді кез келген жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдеп отыруды өтінеміз

**Саудалық атауы**

Котеллик

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Кобиметиниб

**Дәрілік түрі**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар 20 мг

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* - 22,20 мг кобиметиниб гемифумараты (20,00 мг кобиметинибке баламалы),

*қосымша заттар*: микрокристалды целлюлоза, лактоза моногидраты, натрий кроскармеллозасы, магний стеараты,

*қабық*: поливинил спирті, титанның қостотығы Е171, макрогол/ПЭГ 3350, тальк

**Сипаттамасы**

Бір жағында «СОВ» таңбалануы бар, дөңгелек пішінді, ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттары. Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Кобиметиниб.

АТХ коды L01XE38

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

#### *Сіңірілуі*

Кобиметинибті 60 мг дозада ішу арқылы қабылдағаннан кейін онкологиялық аурулары бар пациенттерде қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясына ( $T_{max}$ ) жеткенге дейінгі 2,4 сағат уақыт медианасымен орташа сіңірілу жылдамдығы байқалады. Тепе-теңдік жағдайындағы  $C_{max}$  орташа көрсеткіштері және «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы ( $AUC_{0-24}$ ) сәйкесінше 273 нг/мл және 4340 нг\*сағ/мл құрайды. Тепе-теңдік жағдайында жинақталу коэффициентінің орташа мәні шамамен 2.4 есе жоғары.

10 мг-ден 100 мг дейінгі дозалары ауқымында кобиметиниб фармакокинетикасы дозасына тәуелді.

Кобиметинибтің абсолюттік биожетімділігі 45.9 % құрайды. Кобиметиниб қарқынды метаболизденетінін және ішек арқылы шығарылатынын көрсетті. Сіңірілу дәрежесі 88 %-ға жуықты құрайды, бұл сіңірілу деңгейінің және бірінші өту әсерімен метаболизмінің жоғарылығын көрсетеді.

Ас ішуден бас тартқаннан кейінгі қабылдаумен салыстырғанда майлы тағамды бір мезгілде қабылдағанда кобиметиниб фармакокинетикасы өзгерген жоқ. Ас ішу кобиметинибтің фармакокинетикасын өзгертпейтіндіктен, оны ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

#### *Таралуы*

94,8 %-ға дейінгі кобиметиниб плазма ақуыздарымен *in vitro* байланысады. Эритроциттермен жақсы байланысуы байқалған жоқ (қан-плазма арақатынасы 0,93).

Вена ішіне 2 мг дозасын енгізгеннен кейінгі таралу көлемі 1050 литрді құрады. Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері бойынша, онкологиялық науқастардағы болжамды таралу көлемі 806 литрді құрайды. Кобиметиниб Р-гликопротеиннің *in vitro* субстраты болып табылады. Препараттың гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтетіндігі туралы мәліметтер жоқ.

#### *Метаболизмі*

Кобиметиниб көбінесе CYP3A есебінен тотығу және UGT2B7 есебінен глюкурондану жолымен метаболизденеді. Кобиметиниб қан плазмасында анықталатын негізгі зат болып табылады. Қан плазмасындағы тотыққан метаболиттерінің үлесі жалпы санының 10 %-ынан артық құрамайды, сонымен қатар, адам үшін спецификалық метаболиттері анықталған жоқ. Нәжіс пен несептегі өзгермеген препараттың үлесі енгізілген дозасының сәйкесінше 6,6 % және 1,6 %-ын құрайды, бұл кобиметинибтің метаболизмге көбірек ұшырайтындығын және бүйрекпен болар-болмас мөлшерде шығарылатындығын көрсетеді. Кобиметинибтің органикалық аниондық тасымалдағыштың-1 (OAT1), OAT3 немесе органикалық катиондық тасымалдағыштың-2 (OCT2) тежегіші болып табылмайды.

#### *Шығарылуы*

Орташа алғанда, енгізілген дозасының 94 %-ы 17 күн ішінде элиминацияланады. Кобиметиниб қарқынды метаболизденеді және ішек арқылы шығарылады.

Кобиметинибті 60 мг дозада ішу арқылы қабылдағаннан кейінгі болжамды орташа ПК 13,8 л/сағатты құрайды.

Кобиметинибтің ішу арқылы қабылдағаннан кейінгі жартылай шығарылуының орташа кезеңі 43,6 сағатты құрайды (23,1-ден 69,6 сағатқа дейін). Осылайша, емдеу тоқтатылғаннан кейін кобиметинибтің жүйелі қан ағымынан толықтай шығарылуы үшін 2 аптаға дейін уақыт қажет болуы мүмкін.

#### *Пациенттердің арнайы топтарындағы фармакокинетикасы*

Жыныстық, нәсілдік, этникалық ерекшелік, Шығыстың бірлескен онкология (ESOG) тобының шкаласы бойынша бастапқы бағасы, сондай-ақ, бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылуының болуы кобиметинибтің фармакокинетикасына әсер етпейді. Кобиметинибтің клиренсі мен таралу көлемі үшін статистикалық маңызды ковариаталар, сәйкесінше, жас шамасы мен дене салмағы болып табылады. Алайда, сезімталдығын талдау нәтижелеріне сәйкес, бұл ковариаталардың бірде-біреуі тепе-теңдік жағдайындағы экспозициясына клиникалық тұрғыдан маңызды әсер етпейді.

#### *Жыныстық ерекшелік*

Жыныстық ерекшеліктер кобиметинибтің экспозициясына әсер етпейді.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Жас шамасы кобиметинибтің экспозициясына әсер етпейді.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Кобиметиниб метаболизмге көбірек ұшырап, бүйрек арқылы аз шығарылады. Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде кобиметиниб фармакокинетикасын арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.

Бүйрек функциясының жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бұзылуы кобиметиниб экспозициясына әсер етпейді. Котеллик препаратын бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттердің қолдануы жөніндегі ақпарат шектеулі.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Дені сау адамдармен салыстырғанда, бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерде кобиметинибтің бір реттік дозасын қолданғаннан кейінгі жүйелі экспозициясы ұқсас болды. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде кобиметинибтің төменірек экспозициялары ( $AUC_{0-\infty}$  орташа геометриялық арақатынасы дені сау адамдармен салыстырғанда 0,69 құрайды) байқалған, олар клиникалық тұрғыдан маңыздылар ретінде қарастырылмайды. Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылуы бар пациенттерде дені сау адамдармен салыстырғанда, байланыспаған кобиметинибтің экспозициялары салыстырымды болған, ал бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде бұл экспозициялары шамамен 2 есе жоғары болған.

#### *Балалар*

Балаларда кобиметиниб фармакокинетикасына зерттеулер жүргізілген жоқ.

### **Фармакодинамикасы**

Котеллик – селективтілігі жоғары пероральді аллостериялық тежегіш, ол жасушадан тыс митоген-белсендіретін сигналмен реттелетін MEK 1 және MEK 2 киназаларына бағытталған әсер бере отырып, митоген-белсендіретін MAPK протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase) жолын бөгейді, бұл жасушадан тыс реттелетін ERK 1 және ERK 2 сигналын беру киназалары пролиферациясының тежелуіне алып келеді. Осылайша, кобиметиниб MEK1/2 сигналдық түйінің тежей отырып, MAPK арқылы индукцияланатын жасушалардың пролиферациясын бәсеңдетеді.

Кобиметинибтің вемурафенибпен біріктірілімі, ісік жасушаларындағы BRAF V600 мутациялы ақуыздар мен MEK ақуыздарына бір мезгілде бағытталған әсер етуінің арқасында, MAPK жолының MEK1/2 арқылы қайта белсенділенуін тежейтін дәлелденген, бұл сигналдардың жасушаішілік берілісінің айқынырақ бәсеңдеуіне және ісік жасушалары пролиферациясының төмендеуіне алып келеді.

### **Қолданылуы**

- BRAFV600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар пациенттерді емдеу үшін вемурафенибпен біріктірілімде

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Котеллик препаратымен емдеу тек онкологиялық аурулары бар пациенттерді емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің басшылық етуімен және бақылауымен ғана жүргізілуі тиіс.

Вемурафенибпен біріктіріп Котеллик препаратымен емдеуді бастар алдында BRAF V600 мутациясының бар-жоқтығына валидацияланған тест жүргізілуі тиіс.

#### *Дозалануы*

Котеллик препаратының ұсынылған дозасы тәулігіне бір рет 60 мг (20 мг-ден 3 таблетка) құрайды. Таблеткаларды ас ішуге байланыссыз, шайнамай, сумен ішіп жұтады.

Котеллик препаратын 28 күндік циклдармен қабылдау қажет. Котеллик препаратының 21 күн қатарынан (1-ші күннен 21-ші күнге дейін) күніне бір рет қабылдануы қажет әр дозасы 20 мг 3 таблеткадан (60 мг) тұрады. Бұдан кейін жеті күндік үзіліс жасалады (22-ші күннен 28-ші күнге дейін). Әрбір келесі емдеу циклын, емдеудегі 7 күндік үзіліс өткеннен кейін бастау қажет. Вемурафенибтің дозасы жөніндегі ақпаратты препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан алуға болады.

#### *Емдеу ұзақтығы*

Препаратпен емдеу ауру үдегенге дейін немесе көтерімсіз уыттылығы дамығанға дейін жалғастырылуы тиіс.

*Кешіктіріп қабылданған дозалары, өткізіп алған дозалары*

Егер дозасын қабылдау өткізіліп алса, тәулігіне бір рет қабылдау кестесін сақтау мақсатында, препаратты, егер келесі дозасын қабылдағанға дейін 12 сағат және одан көп уақыт қалса ғана қабылдауға болады.

### Құсу

Препаратты қабылдағаннан кейін құсу туындаған жағдайда, тура сол күні қосымша дозасын қабылдамау керек, емдеуді тағайындалған кестесіне сәйкес келесі күні жалғастыру керек.

### Дозасын түзету

Котеллик препаратының дозасын өзгерту, емдеуші дәрігердің препараттың жеке адамдардағы қауіпсіздігі мен көтерімділігін бағалауына негізделуі тиіс. Котеллик препараты дозасының өзгертілуі вемурафениб дозасының өзгерісіне тәуелді емес.

Егер дозасының өткізіліп алуы уыттылықтың пайда болуымен байланысты болса, өткізіліп алған дозаларының орнын толтырмау керек. Препараттың дозасын төмендеткеннен кейін, ары қарай дозасын қайтадан арттырмау керек.

1 кестеде Котеллик препаратының дозасын түзету жөніндегі жалпы ұсынымдар берілген.

### 1 кесте. Котеллик препаратының дозасын өзгерту жөніндегі ұсынымдар

(СТС-АЕ) дәрежесі *	Котеллик препаратының ұсынылған дозасы
<b>1 дәрежесі немесе 2 дәрежесі (көтерімді)</b>	Дозасын төмендетпей, тәулігіне 1 рет 60 мг дозасын (3 таблетка) сақтай отырып
<b>2 дәрежесі (көтерімсіз) немесе ¾ дәрежесі</b>	
1-ші көрініс беруі	Емдеуді жағымсыз құбылыстарының ≤1-ші дәрежесіне дейін үзе тұрып, емдеуді тәулігіне бір рет 40 мг (2 таблетка) дозада қайта бастау
2-ші көрініс беруі	Емдеуді жағымсыз құбылыстарының ≤1-ші дәрежесіне дейін үзе тұрып, емдеуді тәулігіне бір рет 20 мг (1 таблетка) дозада қайта бастау
3-ші көрініс беруі	Емдеуді толықтай тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

\* АҚШ Ұлттық обыр институтының Жағымсыз құбылыстарының уыттылығының жалпы критерийлеріне, 4.0 нұсқасына (СТС-АЕ) сәйкес, жағымсыз құбылыстары ауырлығының жіктеуі

### Қан кету дамуында дозаны түзету жөніндегі нұсқаулар

4 дәрежедегі қан кету немесе миға қан құйылу: емдеу тоқтатылуы тиіс. Препарат қабылдаумен тікелей байланысты қан кету дамығанда ем тоқтатылуы тиіс.

3 дәрежедегі қан кету: оқиғаны бағалау кезінде оқиғаның өте өршіп кетуін болдырмау үшін Котеллик препаратымен емдеуді тоқтату керек. Қан кету дамуында препарат дозаларын түзету тиімділігі туралы деректер жоқ. Котеллик препаратымен емдеуді жаңғырту мәселесін қарастыру кезінде шешім клиникалық көрсетілімдерді ескерумен қабылдану керек. Котеллик препаратымен емдеуді тоқтату кезеңінде көрсетілімдер болса, вемурафенибпен емді жалғастыруға болады.

Сол жақ қарынша дисфункциясы дамыған жағдайда дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар

Егер жүрек тарапынан жағымсыз реакциялар препаратпен емдеумен байланысты болса және емдеуді уақытша тоқтатудан кейін жақсару орын алмаса, Котеллик препаратымен емдеуді толықтай тоқтату қажеттілігін қарастыру керек.

**2 кесте. Сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының (СҚЛФ) бастапқы көрсеткішімен салыстырғанда төмендеуі бар пациенттерде Котеллик препаратының дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар**

Пациент	СҚЛФ мәні	Котеллик препараты дозасының ұсынылған түзетілуі	Емдеудегі үзілістен кейінгі СҚЛФ мәні	Котеллик препаратының ұсынылған тәуліктік дозасы
Симптомдарының болмауы	≥ 50 % (немесе 40-49 % және абсолюттік көрсеткішінің бастапқы деңгейінен < 10 % төмендеуі)	Емдеуді ағымдағы дозасында жалғастыру керек	мәліметтер жоқ	мәліметтер жоқ
	< 40 % (немесе бастапқы деңгейінен 40-49 % және бастапқы деңгейінен ≥ 10 % төмендеуі)	Емдеуді 2 аптаға үзе тұру керек	абсолюттік көрсеткішінің бастапқы деңгейінен <10% төмендеуі	1-ші көрініс беруі: 40 мг 2-ші көрініс беруі: 20 мг 3-ші көрініс беруі: емдеуді толықтай тоқтату
			< 40 % (немесе абсолюттік көрсеткішінің бастапқы деңгейінен ≥ 10 % төмендеуі)	Емдеуді толықтай тоқтату
Симптомдарының болуы	-	Емдеуді 4 аптаға үзе тұру керек	Симптомдарынсыз және абсолюттік көрсеткішінің бастапқы деңгейінен < 10 % төмендеуі	1-ші көрініс беруі: 40 мг 2-ші көрініс беруі: 20 мг 3-ші көрініс беруі: емдеуді толықтай тоқтату
			Симптомдарынсыз және < 40 % (немесе абсолюттік көрсеткішінің бастапқы деңгейінен ≥ 10 % төмендеуі)	Емдеуді толықтай тоқтату

			Симптомдарымен, СҚЛФ байланыссыз	Емдеуді толықтай тоқтату
--	--	--	-------------------------------------	-----------------------------

Котеллик препаратының дозасын өзгерткен кезде, клиникалық көрсетілімдері болса, вемурафенибпен емдеуді жалғастыра беруге болады.

Рабдомиолиз кезінде және креатинфосфокиназа (КФК) деңгейі жоғарылағанда препарат дозасын түзетуге нұсқаулар

*Рабдомиолиз немесе КФК деңгейінің симптоматикалық жоғарылауы*

Егер рабдомиолиз немесе КФК симптоматикалық жоғарылауы 4 апта ішінде басылмаса, препаратпен емдеуді тоқтату керек.

Егер симптомдар ауырлығы 4 апта ішінде ең болмаса бір дәрежеге төмендесе, көрсетілімдер болғанда препарат қабылдауды 20 мг азайтылған дозада жаңғыртуға болады. Пациенттерді мұқият қадағалау керек. Котеллик препаратының дозаларын өзгерткенде вемурафенибпен емдеуді жалғастыруға болады.

*КФК деңгейінің симптомсыз жоғарылауы*

4 дәреже: Котеллик препаратымен емдеуді тоқтату керек. Егер емдеуді тоқтатудан кейін 4 апта ішінде КФК деңгейі  $\leq 3$  дәрежеге дейін қалпына түспесе, препаратпен емдеуді тоқтату керек.

Егер емдеуді тоқтатудан кейін 4 апта ішінде КФК деңгейі  $\leq 3$  дәрежеге дейін қалпына түспесе, көрсетілімдер болғанда, пациентті мұқият қадағалауды жалғастыра отырып, Котеллик препаратымен емдеуді 20 мг азайтылған дозада жаңғыртуға болады. Котеллик препаратының дозаларын өзгерткенде вемурафенибпен емдеуді жалғастыруға болады.

$\leq 3$  дәреже: рабдомиолиз симптомдары басылған соң препарат дозасын түзету қажеттілігі жоқ.

Вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда Котеллик препаратының дозасын өзгерту жөніндегі ұсынымдар

*Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары*

Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауырлығы 1-ші және 2-ші дәрежедегі ауытқулары жағдайында Котеллик препаратымен және вемурафенибпен емдеуді тағайындалған дозасында жалғастыру керек.

3 дәрежесі: Котеллик препаратымен емдеуді тағайындалған дозасында жалғастыру керек. Вемурафенибтің дозасын клиникалық көрсетілімдерге сәйкес төмендетуге болады.

4 дәрежесі: Котеллик препаратымен және вемурафенибпен емдеуді тоқтату керек. Егер бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары 4 апта ішінде ауырлығының  $\leq 1$ -ші дәрежесіне дейін азайса, Котеллик препаратын қолдануды 20 мг-ге төмендетілген дозасында қайта бастау керек, вемурафенибті қолдануды вемурафенибтің қысқаша сипаттамалары бойынша, клиникалық көрсетілімдеріне сәйкес қайта бастау керек.

Егер бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары 4 апта ішінде ауырлығының  $\leq 1$ -ші дәрежесіне дейін азаймаса немесе бауыр

функциясының зертханалық көрсеткіштерінің 4 дәрежедегі ауытқулары бастапқы жақсаруынан кейін қайта басталса, Котеллик препаратымен және вемурафенибпен емдеуді тоқтату керек.

#### *Фотосенсибилизация*

Ауырлығы  $\leq$  2-ші дәрежедегі (көтерімді) фотосенсибилизациясы бар пациенттерді емдеуге демеуші ем кірістірілуі тиіс.

2-ші дәрежедегі (көтерімсіз) немесе  $\geq$  3-ші дәрежедегі фотосенсибилизация дамыған жағдайда, Котеллик препаратымен және вемурафенибпен емдеуді симптомдарының ауырлығы  $\leq$  1-ші дәрежесіне дейін азайғанша үзе тұру қажет. Емдеуді Котеллик препараттың дозасын өзгертпей қайта бастауға болады. Вемурафенибтің дозасын клиникалық көрсетілімдері бойынша, вемурафенибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес төмендету қажет.

#### *Бөртпе*

Бөртпе Котеллик препаратымен емдеу аясында да, вемурафенибпен емдеу аясында да туындауы мүмкін. Бөртпе дамыған жағдайда Котеллик препаратымен және/немесе вемурафенибпен емдеу уақытша тоқтатылуы мүмкін және/немесе препараттардың біреуінің немесе екі препараттың да дозасын клиникалық көрсетілімдері бойынша төмендетуге болады.

$\leq$  2 дәрежедегі (көтерімді) бөртпе: демеуші ем, Котеллик препаратымен емдеуді дозасын өзгертпей жалғастыра беруге болады.

2 дәрежедегі (көтерімсіз) немесе  $\geq$  3 дәрежедегі бөртпе:

- безеутәрізді бөртпе: 1 кестеде келтірілген Котеллик препаратының дозасын түзету жөніндегі жалпы ұсынымдарды басшылыққа алу қажет. Котеллик препаратының дозасын өзгерткен кезде, клиникалық көрсетілімдері болса, вемурафенибпен емдеуді жалғастыра беруге болады.
- безеутәрізді емес немесе макулопапулездік бөртпе: Котеллик препаратымен емдеуді дозасын түзетпей (клиникалық көрсетілімдері бойынша) жалғастыруға болады. Вемурафенибпен емдеуді тоқтатуға және/немесе оның дозасын төмендетуге болады.

#### *QT аралығының ұзаруы*

Егер ем жүргізу кезінде QTc аралығы 500 мсек асатын болса, вемурафенибтің дозасын түзету жөніндегі ұсынымдарды басшылыққа алу қажет. Вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда Котеллик препаратының дозасын түзету қажет емес.

#### Пациенттердің ерекше санаттары

##### *Егде жастағы пациенттер*

$\geq$  65 жас шамасындағы пациенттер тобы үшін Котеллик препаратының дозасын түзету қажет емес.

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде Котеллик препаратын қолдану жөніндегі



мәліметтер аз, сондықтан, пациенттердің аталған тобында препараттың бүйрек функциясына әсер етуін жоққа шығаруға болмайды. Котеллик препаратын бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен пайдалану керек.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету ұсынылмайды. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде, бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, плазмадағы байланыспаған кобиметинибтің концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары білінуі мүмкін, сондықтан, препаратты бауыр жеткіліксіздігінің кез келген дәрежесі бар пациенттерге тағайындағанда сақтық таныту қажет.

*Европеоидтық емес нәсілді пациенттер*

Котеллик препаратының европеоидтық емес нәсілді пациенттердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

**Жағымсыз әсерлері**

Жағымсыз реакцияларының кесте түріндегі тізбесі

Төменде меланомасы бар пациенттерде байқалған ЖДР, жүйе-ағза кластарының (MedDRA жіктеуі бойынша), жиілігі мен ауырлық дәрежесінің қиылысында атап келтірілген. Жиілік жіктеуі үшін, келесі санаттар пайдаланылған: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100 - < 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000 - < 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ).

**3 кесте. GO28141 зерттеуінде Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қабылдаған пациенттерде байқалған жағымсыз дәрілік реакциялар<sup>а</sup>**

Жүйе-ағза класы	Өте жиі	Жиі	Жиі емес
Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (киспталар мен полиптерді қоса)		Базальдіжасушалы обыр, терінің жалпақжасушалы карциномасы**, кератоакантома*	
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	анемия		
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		сусыздану, гипофосфатемия, гипонатриемия,	
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	сероздық ретинопатия <sup>а</sup> , көру өткірлігінің	көру бұзылысы	

<b>Қантамырлар тарапынан бұзылулар</b>	артериялық қысымның жоғарылауы, қан кету*		
<b>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары мен көкірекорта тарапынан бұзылулар</b>		пневмонит	
<b>Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар</b>	диарея, жүрек айнуы, құсу		
<b>Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар</b>	Фотосенсибилизация <sup>b</sup> , бөртпе, макуло-папулездік бөртпе, акнетәрізді дерматит, гиперкератоз**		
<b>Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан болатын бұзылулар</b>			Рабдомиолиз***
<b>Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар</b>	пирексия, қалтырау		
<b>Зертханалық және аспаптық зерттеулердің мәліметтері</b>	Креатинфосфокиназа белсенділігінің жоғарылауы, аланинаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауы, аспартатаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауы, гаммаглутамил-транспептидаза белсенділігінің жоғарылауы, сілтілік фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы	лықсыту фракциясының төмендеуі, билирубин концентрациясының жоғарылауы	

<sup>^</sup> Мәліметтерді жинақтау аяқталған күн: 19.09.2014.

\* «Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы» бөліміндегі *Қан кетулер* параграфын қараңыз.

\*\* «Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы» бөліміндегі *Терінің жалтақжасушалы карциномасы, кератоакантомасы және гиперкератоз* параграфын қараңыз.

\*\*\* «Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы» бөліміндегі *Рабдомиолиз* параграфын қараңыз

<sup>a</sup> сероздық ретинопатияның көрсеткіші ретіндегі хориоретинопатия мен торқабықтың ажырауы құбылыстарын қоса

<sup>b</sup> фотосенсибилизация, күннен болған күюілер, күннен болған дерматит, актиниялық эластоз реакциясын қоса

### Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы

#### *Қан кетулер*

Қан кетулер тек вемурафениб қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Котеллик препаратының вемурафенибпен біріктірілімін қабылдаған

пациенттер тобында жиірек тіркелген. Бірінші оқиғаға дейінгі уақыт медианасы 6.1 ай құрады.

Құбылыстардың көп бөлігі 1-ші немесе 2-ші дәрежеде болды және күрделі емес болды. Оқиғалардың көпшілігі препарат дозаларын түзетусіз басылды. Тіркеуден кейінгі кезеңде ауқымды қан кету жағдайлары (бассүйекішілік қан құйылулар және АІЖ-нан қан кетулер) жөнінде хабарланды. Агрегацияға қарсы және коагуляцияға қарсы емді бір мезгілде қолдану кезінде қан кетулер қаупі жоғары. Қан кету дамуында тиісті ем қолдану керек.

#### *Рабдомиолиз*

Тіркеуден кейінгі кезеңде рабдомиолиз жағдайлары жөнінде хабарланды. Рабдомиолиз белгілері немесе симптомдары тиісті клиникалық бағалау мен емдеуді, сондай-ақ жағымсыз реакцияның ауырлығына қарай Котеллик препаратымен емді модификациялауды немесе тоқтатуды талап етеді.

#### *Фотосенсибилизация*

Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда фотосенсибилизация реакциялары, вемурафенибпен монотерапияны қабылдаған бақылау тобымен салыстырғанда жоғарырақ жиілікпен байқалған. Құбылыстардың көпшілігі 1-ші немесе 2-ші дәрежеде болды, ал  $\geq 3$ -ші дәрежедегі құбылыстар Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда 4 % пациентте туындаған және бақылау тобында байқалмаған.

$\geq 3$ -ші дәрежедегі құбылыстардың туындау уақыты бойынша қандай-да бір заңдылықтар байқалған жоқ.  $\geq 3$ -ші дәрежедегі фотосенсибилизация құбылыстары туындаған жағдайда, Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қабылдаған пациенттерде көбінесе, екі препаратпен де емдеуді тоқтатумен қатар жергілікті ем жүргізілген.

Препарат монотерапия режимінде тағайындалғанда фотоуыттылық белгілері байқалмаған.

#### *Терінің жалпақжасушалы карциномасы, кератоакантома және гиперкератоз*

Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда, вемурафенибпен монотерапияны қабылдаған бақылау тобымен салыстырғанда, келесі жағымсыз құбылыстар сирегірек тіркелген: терінің жалпақжасушалы карциномасы, кератоакантома, гиперкератоз.

#### *Сероздық ретинопатия*

Котеллик препаратын қабылдаған пациенттерде сероздық ретинопатия жағдайлары білінген. Көру бұзылулары алғаш туындаған немесе күшейген пациенттерге офтальмологиялық тексеруден өту ұсынылады. Сероздық ретинопатиясы бар пациенттерді емдеуге, емдеуді тоқтата тұру, дозасын азайту немесе емдеуді тоқтату кіреді.

#### *Сол жақ қарыншаның дисфункциясы*

Котеллик препаратын қабылдаған пациенттерде сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының (СҚЛФ) бастапқы көрсеткішіне қарағанда төмендегені байқалды. Бастапқы мәндерін бағалау үшін, СҚЛФ емдеуді

басар алдында, содан соң бір ай емдеуден кейін және емдеуді тоқтатқаннан кейін кемінде әр ай 3 сайын немесе клиникалық көрсетілімдері бойынша бағалау қажет. СҚЛФ бастапқы деңгейіне қарағанда төмендеуі бар пациенттерді емдеуге, емдеуді тоқтата тұру, дозасын азайту немесе емдеуді тоқтату кіреді.

#### Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары

##### *Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары*

Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қабылдаған пациенттерде бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің, әсіресе, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), сілтілік фосфатазаның (СФ) ауытқулары байқалған.

Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерін біріктіріп емдеуді бастар алдында, емдеу кезінде ай сайын немесе жиірек (клиникалық көрсетілімдері болса) бағалау қажет.

##### *КФК белсенділігінің жоғарылауы*

КФК белсенділігінің симптомсыз жоғарылауы вемурафенибпен монотерапияны қабылдаған бақылау тобымен салыстырғанда, Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда жиірек кездескен. Қандағы КФК деңгейінің бір мезгілде жоғарылауымен рабдомиолиз жағдайлары монотерапия кезінде де, Котеллик препаратының вемурафенибпен біріктірілген емі кезінде де білінді.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- кобиметинибке немесе препараттың қосымша ингредиенттерінің қандай да біріне аса жоғары сезімталдық
- тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

#### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

##### *СҮРЗА изоферментінің тежегіштері*

Кобиметиниб СҮРЗА изоферментінің қатысуымен метаболизденеді. Дені сау адамдарда СҮРЗА изоферментінің күшті тежегішінің (итраконазолдың) қатысуымен кобиметинибтің АUC шамамен 7 есе жоғарылайды. Пациенттерде өзара әрекеттесу магнитудасы төмен болуы ықтимал.

СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштері: кобиметинибпен емдеу кезінде СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерінің бір мезгілде қолданылуын болдырмау керек. СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерінің мысалдарына ритонавир, кобицистат, теллапревир, лопинавир, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, позаконазол, нефазодон және грейпфрут шырыны кіреді, бірақ, осылармен шектелмейді. Егер СҮРЗА изоферментінің күшті тежегішін бір мезгілде қолдану аса қажет болса, пациенттердің қауіпсіздігін мұқият қадағалау керек. СҮРЗА изоферментінің

күшті тежегіштерін қысқа мерзімде ( $\leq 7$  күн) қолданған жағдайда, мұндай тежегішті қолданған кезде кобиметинибпен емдеуді тоқтата тұру мүмкіндігін қарастыру керек.

СҮР3А изоферментінің орташа тежегіштері: кобиметинибті СҮР3А изоферментінің орташа тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда сақтық таныту керек. СҮР3А изоферментінің орташа тежегіштерінің мысалдарына амиодарон, эритромицин, флуконазол, миконазол, дилтиазем, верапамил, делавирдин, ампренавир, фосампренавир, иматиниб кіреді, бірақ осылармен шектелмейді. Кобиметинибті СҮР3А изоферментінің орташа тежегішімен бір мезгілде қолданғанда, пациенттердің қауіпсіздігін мұқият қадағалау керек.

СҮР3А изоферментінің әлсіз тежегіштері: кобиметинибті бір мезгілде СҮР3А изоферментінің әлсіз тежегіштерімен дозасын түзетпей-ақ қолдануға болады.

#### *СҮР3А изоферментінің индукторлары*

Кобиметинибті СҮР3А изоферментінің күшті индукторымен бір мезгілде қолдануға баға берілген жоқ, алайда, кобиметинибтің экспозициясы төмендеуі ықтимал. Сол себепті, СҮР3А изоферментінің орташа және күшті индукторларының (мысалы, карбамазепин, рифампицин, фенитоин және шілтер жапырақты шайқурай) бір мезгілде қолданылуын болдырмау керек. Балама ретінде, СҮР3А изоферментіне әсер етпейтін немесе аз индукциялайтын препараттарды қолдану мүмкіндігін қарастыру керек. Тиімділігі төмендеуі мүмкін, өйткені СҮР3А изоферментінің орташа және күшті индукторларымен бір мезгілде қолданғанда, кобиметиниб концентрациясының едәуір азаю ықтималдығы бар.

#### *Р-гликопротеин тежегіштері*

Кобиметиниб Р-гликопротеиннің субстраты болып табылады. Циклоспорин және верапамил сияқты Р-гликопротеин тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда, кобиметинибтің қан плазмасындағы концентрациясы жоғарылауы ықтимал.

#### Кобиметинибтің қатарлас дәрілік препараттарға әсері

##### *СҮР3А және СҮР2D6 изоферменттерінің субстраттары*

Кобиметинибтің қатысуымен мидазолам (СҮР3А сезімтал субстраты) мен декстрометорфанның (СҮР2D6 сезімтал субстраты) қан плазмасындағы концентрациялары өзгермеген.

##### *СҮР1A2 изоферментінің субстраттары*

Кобиметиниб СҮР1A2 изоферментінің ықтимал индукторы болып табылады, сол себепті, аталған фермент субстраттарының, мысалы, теofilлиннің экспозициясы төмендеуі мүмкін.

##### *BCRP субстраттары (breast cancer resistance protein – сүт безі обырының төзімділік ақуызы)*

Кобиметиниб BCRP орташа тежегіші болып табылады. Интестинальді BCRP тежелуінің клиникалық маңыздылығын жоққа шығару мүмкін емес.

#### Ісікке қарсы басқа препараттар

##### *Вемурафениб*

Операбельді емес немесе метастаздық меланомасы бар пациенттерде Котеллик препараты мен вемурафениб арасында клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесулер байқалмаған, сол себепті, дозасын түзету ұсынылмайды.

Дәрілік препараттардың тасымалдау жүйелеріне кобиметинибтің әсері  
Кобиметинибтің ОАТР1В1, ОАТР1В3 және ОСТ1 тасымалдағыш ақуыздарының әлсіз тежегіші бола отырып, аталған тасымалдағыш ақуыздардың субстраты болып табылмайтындығын көрсетеді. Бұл мәліметтердің клиникалық маңыздылығы зерттелмеген.

### **Айрықша нұсқаулар**

Вемурафенибпен біріктіріп Котеллик препаратымен емдеуді бастар алдында BRAF V600 мутациясының бар-жоқтығына валидацияланған тест жүргізілуі тиіс.

Аурудың үдеуі бар, бұрын BRAF тежегішін қолданған пациенттердегі вемурафенибпен біріктірілген Котеллик

Аурудың үдеуі бар, бұрын BRAF тежегішін қабылдаған пациенттерде Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолдану жөніндегі мәліметтер шектеулі. Осы мәліметтерге сәйкес, мұндай пациенттерде біріктірілімнің тиімділігі төмен болады. Сол себепті, бұрын BRAF тежегішін қолданған, аталған пациенттер тобында біріктірілімін қолданар алдында баламалы емдеу тәсілдерін қарастыру керек. BRAF тежегіші қолданылғанда, аурудың үдеуінен кейінгі емдеу тәртібі анықталмаған.

Миға метастаздары бар пациенттердегі вемурафенибпен біріктірілген Котеллик

Миға метастаздарымен жүретін метастаздық меланомасы бар (BRAF V600 мутациясының болуымен) пациенттерде вемурафенибпен біріктіріп Котеллик препаратымен емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалау жүргізілмеген. Қазіргі кезде кобиметинибтің интракраниальді белсенділігі белгісіз.

Қан кетулер

Препаратты қолдану аясында қан кету, соның ішінде оның ауқымды жағдайлары тіркелді.

Қан кету дамуының қосымша даму факторлары (мидағы метастаздар) бар пациенттерге және/немесе бір мезгілде қан кету қаупін арттыратын препараттар (соның ішінде антиагреганттар немесе антикоагулянттар) қабылдайтын пациенттерге препаратты тағайындағанда сақ болу керек.

Сероздық ретинопатия

Котеллик препаратын қоса, МЕК тежегіштерін қабылдаған пациенттерде, сероздық ретинопатия (торқабық қабаттары арасында сұйықтықтың жинақталуы) жағдайлары байқалған. Құбылыстарға көбіне хориоретинопатия немесе торқабықтың ажырауы кіреді.

Сероздық ретинопатияның алғаш пайда болуына дейінгі уақыт медианасы 1 айды (0-9 ай аралығын) құрайды. Құбылыстардың көпшілігі басылған

немесе олардың ауырлығы емдеуді тоқтата тұрудан немесе дозасын азайтқаннан кейін 1-ші дәрежедегі симптомсыз ағымына дейін жеңілдеген. Қабылдауға әр келген сайын пациенттердегі көру бұзылыстарының жаңа симптомдарын немесе күшеюін бағалау қажет. Көру бұзылыстары алғаш туындаған немесе күшейген пациенттерге, офтальмологиялық тексеруден өту ұсынылады. Сероздық ретинопатия диагнозы қойылған жағдайда Котеллик препаратымен емдеуді көру симптомдарының ауырлығы  $\leq$  1-ші дәрежеге дейін жеңілдегенше тоқтата тұру керек. Сероздық ретинопатиясы бар пациенттерді емдеуге үзік-үзік емдеулер, дозасын азайту немесе емдеуді тоқтату кіреді.

#### Сол жақ қарыншаның дисфункциясы

Котеллик препаратын қабылдап жүрген пациенттерде сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының (СҚЛФ) бастапқы көрсеткішіне қарағанда төмендегі байқалған. Құбылыстарының алғашқы туындауына дейінгі уақыт медианасы 4 айды (1-13 айды) құрайды.

Бастапқы мәндерін анықтап алу үшін, СҚЛФ емдеуді бастар алдында, содан соң бір ай емдеуден кейін және, емдеу тоқтатылғанша кемінде әр 3 ай сайын немесе клиникалық көрсеткіштері бойынша бағалау қажет. СҚЛФ бастапқы деңгейіне қарағанда төмендеуі бар пациенттерді емдеуге, емдеуді үзе тұру, дозасын төмендету немесе емдеуді тоқтату кіреді.

Котеллик препаратымен емдеу төменірек дозасында қайта басталған барлық пациенттерде, мүмкіндігінше, 2 аптадан, 4 аптадан, 10 аптадан және 16 аптадан соң, ал содан соң клиникалық көрсеткіштері бойынша СҚЛФ өлшеуді жүргізу қажет.

Котеллик препаратының СҚЛФ мәні қалыптың төменгі шегінен (ҚТШ) төмен немесе 50 %-дан төмен пациенттерге әсері зерттелмеген.

#### Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары

Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қолданғанда, сондай-ақ, вемурафенибпен монотерапия кезінде, бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары білінуі мүмкін.

Котеллик препаратын вемурафенибпен біріктіріп қабылдаған пациенттерде, бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің, әсіресе АЛТ, АСТ және СФ ауытқулары байқалған.

Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқуларын зертханалық зерттеулердің нәтижелері бойынша біріктіріп емдеуді бастардың алдында, емдеу кезінде ай сайын немесе клиникалық көрсеткіштері болған жағдайда, жиірек бағалау қажет.

Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауырлығы 3-ші дәрежедегі ауытқулары бар пациенттерді емдеуге үзік-үзік емдеулер және вемурафенибтің дозасын азайту кіреді. Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауырлығы 4-ші дәрежедегі ауытқулары бар пациенттерді емдеуге үзік-үзік емдеулер, дозасын азайту немесе Котеллик препаратымен де, вемурафенибпен де емдеуді тоқтату кіреді.

#### Рабдомиолиз және КФК белсенділігінің жоғарылауы

Котеллик препаратын қабылдаған пациенттерде рабдомиолиздің даму жағдайлары байқалды. Рабдомиолиз дамығанда Котеллик препаратымен емдеуді тоқтатып, КФК деңгейіне және басқа симптомдарға олар толық басылғанша мониторинг өткізу қажет. Рабдомиолиздің ауырлық дәрежесіне қарай дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін.

Котелликті вемурафенибпен қабылдаған пациенттерде 3 және 4 дәрежедегі, соның ішінде симптомсыз КФК деңгейінің жоғарылауы байқалды. КФК деңгейінің 3 немесе 4 дәрежеде алғашқы жоғарылауына дейінгі уақыт медианасы 16 күн (11 күннен 10 айға дейін) құрады; симптомдардың толық басылуына дейінгі орташа уақыт 16 күн (2 күннен 15 айға дейін) құрады.

Емдеу басталғанша қан сарысуындағы КФК және креатинин деңгейін өлшеп, бастапқы мәндерді құжаттау, ал артынан емдеу кезінде немесе көрсетілімдер болғанда ай сайын бақылап отыру керек. Қан сарысуында КФК деңгейі жоғарылағанда рабдомиолиз симптомдарын немесе басқа себептерді анықтау үшін пациентті тексеруден өткізу қажет. Симптомдар ауырлығына немесе КФК жоғарылау дәрежесіне қарай емдеуді уақытша тоқтату, дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін.

#### Диарея

Котеллик препаратымен ем қабылдаған пациенттерде, ауыр диарея мен ауырлығы  $\geq 3$ -ші дәрежедегі диарея дамыған жағдайлар байқалған. Диареясы бар пациенттерді емдеуге диареяға қарсы дәрілерді қолдану мен демеуші ем кірістіріледі. Демеуші емнің қолданылғандығына қарамастан туындаған, ауырлығы  $\geq 3$ -ші дәрежедегі диарея кезінде, Котеллик препаратымен және вемурафенибпен емдеуді, құбылыстың ауырлығы  $\leq 1$ -ші дәрежеге дейін төмендегені байқалғанша тоқтата тұру керек. Ауырлығы  $\geq 3$ -й дәрежедегі диарея қайта басталған жағдайда, Котеллик препараты мен вемурафенибтің дозасын төмендету қажет.

#### *СҮРЗА тежегіштері*

Котеллик препаратының СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолданылуын болдырмау керек. Кобиметинибті СҮРЗА изоферментінің орташа тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда сақтық таныту керек. Егер СҮРЗА изоферментінің күшті немесе орташа тежегішімен бір мезгілде қолдану аса қажет болса, пациенттердің қауіпсіздігін мұқият қадағалау керек, сондай-ақ, қажет болған жағдайда, дозасын 1 кестеде келтірілген ұсынымдарға сәйкес төмендету керек.

#### *QT аралығының ұзаруы*

Егер ем жүргізу кезінде QTc аралығы 500 мсек асатын болса, Вемурафенибтің қысқаша сипаттамаларында келтірілген, вемурафенибтің дозасын түзету жөніндегі ұсынымдарды басшылыққа алыңыз.

#### Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер

Ұрпақ өрбітетін жастағы әйелдерге Котеллик препаратымен емделу кезінде, сондай-ақ, емдеу аяқталғаннан кейін кемінде үш ай бойы, контрацепцияның екі тиімді әдісін (мысалы, мүшеқап немесе басқа бөгеттік әдіс, мүмкіндігінше, спермицидпен) пайдалану ұсынылады.



*Дәрілік препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Котеллик көлік жүргізу немесе механизмдерді басқару қабілетіне өте аз әсер етеді. Котеллик препаратын қабылдаған пациенттерде көру бұзылыстарының жағдайлары тіркелген. Пациенттерге, егер оларда көру бұзылулары немесе автомобиль жүргізуге немесе механизмдерді басқаруға әсер етуге қабілетті басқа жағымсыз әсерлері болса, аталған әрекеттерді атқарудан бас тартуды ұсыну керек.

### **Артық дозалануы**

Артық дозалану жағдайлары тіркелмеген. Артық дозалануға күдік туындағанда препаратты қабылдауды тоқтатып, демеуші ем тағайындау керек. Белгілі антидоты жоқ.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Поливинилхлорид/поливинилдихлоридті (ПВХ/ПВДХ) үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 21 таблеткадан салынған.

3 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

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

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

### **Қаптаушы**

Делфарм Милано С.р.л., Сеграте, Италия

*Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның*

*атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы)*

«Рош Қазақстан» ЖШС

А26А3D8, Алматы қ., Луганский к-сі, 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)