

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****COTELLIC®**Cobimetinib

1. DESCRIPCIÓN**1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

El cobimetinib es una molécula pequeña que inhibe de manera potente y sumamente selectiva a las tirosina-treonina cinasas MEK1 y MEK2.

Código ATC: L01EE02- Inhibidores de proteína-cinasas activadas por mitógenos
(MEK)

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: cobimetinib

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de cobimetinib (22 mg como hemifumarato de cobimetinib).

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco.

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Cotellic está indicado para el uso en combinación con vemurafenib en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*****Indicaciones generales***

El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con vemurafenib debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación BRAF V600 con una prueba validada.

Consúltese la ficha técnica completa del (de los) producto(s) de combinación con Cotellic

Posología habitual

La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación, se interrumpirá el tratamiento con Cotellic durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella (*v. apartado 3.2.1 Absorción*). Los comprimidos de Cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Cotellic, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos

En el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de Cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Modificación de la dosis***Indicaciones generales***

La modificación de la dosis de Cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse en un momento posterior.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis del producto de combinación. La decisión de reducir la dosis de cada fármaco deberá basarse en la evaluación clínica.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Cotellic.

Tabla 1 Recomendaciones para modificar la dosis de Cotellic

Grado (CTC-AE)*	Posología recomendada de Cotellic
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	No se debe reducir la dosis.
Grado 2 (intolerable) o grado 3 y 4	
1. ^a aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día
2. ^a aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 20 mg una vez al día
3. ^a aparición	Considerar una suspensión definitiva

*La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se evalúa según los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA)

Hemorragia

Eventos de grado 4 o hemorragia cerebral (todos los grados):

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Se retirará permanente en caso de eventos hemorrágicos atribuidos a Cotellic.

Eventos de grado 3:

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. No hay datos sobre la eficacia de la modificación de la dosis de Cotellic en caso de eventos hemorrágicos. Cuando se plantee la reanudación del tratamiento con Cotellic se hará conforme al juicio clínico. La administración del producto de combinación puede continuar cuando se interrumpa el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Disfunción ventricular izquierda

Deberá considerarse una suspensión definitiva del tratamiento con Cotellic en el caso de que los síntomas cardiacos se atribuyan a Cotellic y no mejoran después de interrumpir temporalmente su administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Tabla 2 Recomendaciones sobre la modificación de la dosis de Cotellic en pacientes con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con respecto al valor inicial

Paciente	Valor de la FEVI	Recomendaciones para la modificación de la dosis de Cotellic	Valor de la FEVI después de la interrupción del tratamiento	Dosis diaria de Cotellic recomendada
Asintomático	≥50% (o 40% - 49% y <10% de reducción absoluta con respecto al valor inicial)	Continuar con la dosis actual	No Procede	No Procede
	<40% (o 40% - 49% y ≥10% de reducción absoluta con respecto al valor inicial)	Interrumpir el tratamiento durante 2 semanas	<10% de reducción absoluta con respecto al valor inicial	1.ª aparición: 40 mg
				2.ª aparición: 20 mg
				3.ª aparición: suspensión definitiva
<40% (o ≥10% de reducción absoluta con respecto al valor inicial)	Suspensión definitiva			
Sintomático	No procede	Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas	Asintomático y <10% de reducción absoluta con respecto al valor inicial	1.ª aparición: 40 mg
				2.ª aparición: 20 mg
				3.ª aparición: suspensión definitiva
			Asintomático y <40% (o ≥10% de reducción absoluta con respecto al valor inicial)	Suspensión definitiva
Sintomático independientemente de la FEVI	Suspensión definitiva			

El tratamiento con el producto de combinación puede mantenerse cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Rabdomiólisis y elevaciones de la creatina-cinasa (CPK)

Rabdomiólisis o elevaciones sintomáticas de la CPK:

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Si la gravedad mejora al menos un grado en un plazo de 4 semanas, se reanudará el tratamiento con Cotellic con una dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

reducida en 20 mg, si estuviera indicado desde el punto de vista clínico. La administración del producto de combinación puede proseguir cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Si en un plazo de 4 semanas no mejoran la rabdomiólisis o las elevaciones sintomáticas de la CPK, se debe retirar permanentemente el tratamiento con Cotellic.

Elevaciones asintomáticas de la CPK:

Grado ≤ 3 : No es necesario modificar la dosis de Cotellic o interrumpir su administración en caso de elevaciones asintomáticas de la creatina-cinasa (CPK) de grado ≤ 3 (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas*).

Grado 4: Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Si en un plazo de 4 semanas hay una mejoría hasta un grado ≤ 3 , se reanudará el tratamiento con Cotellic con una dosis reducida en 20 mg, si estuviera indicado desde el punto de vista clínico. La administración del producto de combinación puede proseguir cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico). Si las elevaciones de la CPK no mejoran hasta llegar a un grado ≤ 3 en un plazo de 4 semanas después de interrumpir la administración de Cotellic, se retirará permanentemente el tratamiento con Cotellic.

Recomendaciones para la modificación de la dosis de Cotellic cuando se usa con el vemurafenib***Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática***

En lo que respecta a las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado ≤ 2 , se debe mantener el tratamiento con Cotellic y vemurafenib con la dosis prescrita.

Grado 3: Se debe continuar el tratamiento con la dosis prescrita de Cotellic. La dosis de vemurafenib puede reducirse según resulte apropiado desde el punto de vista clínico. Consúltese la ficha técnica completa de vemurafenib.

Grado 4:

Se interrumpirá el tratamiento con Cotellic y con vemurafenib. Si las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 4 semanas, se debe reanudar la administración de Cotellic en una dosis reducida en 20 mg y la administración de vemurafenib en una dosis que sea clínicamente apropiada (consúltese la ficha técnica completa de vemurafenib).

Si las alteraciones de las pruebas de la función hepática no se resuelven hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 4 semanas, o si reaparecen las alteraciones de grado 4 en las pruebas de la función hepática, se debe retirar el tratamiento con Cotellic y el tratamiento con vemurafenib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg*****Fotosensibilidad***

Fotosensibilidad de grado ≤ 2 (tolerable): Administración de tratamiento sintomático.

Fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o de grado ≥ 3 : se interrumpirá la administración de Cotellic y de vemurafenib hasta que se haya producido una resolución que alcance un grado ≤ 1 . El tratamiento puede reinstaurarse sin modificar la dosis de Cotellic. La posología de vemurafenib deberá reducirse; consúltese la ficha técnica completa de vemurafenib.

Erupción (Exantema)

Pueden producirse episodios de erupción con el tratamiento de Cotellic o con el de vemurafenib. Puede interrumpirse la administración o reducirse la dosis de Cotellic, de vemurafenib o de ambos medicamentos según esté indicado clínicamente.

Además, en caso de erupción de grado ≤ 2 (tolerable), deberá tratarse con cuidados complementarios.

En caso de erupción de grado 2 (intolerable) o de grado ≥ 3 :

Erupción acneiforme: Se seguirán las recomendaciones de la tabla de instrucciones generales para la modificación de la dosis (Tabla 1) correspondientes a Cotellic. El tratamiento con vemurafenib puede continuarse cuando se modifica el tratamiento con Cotellic (si está clínicamente indicado).

Erupción no acneiforme o maculopapulosa: El tratamiento con Cotellic puede continuarse sin modificaciones (si está clínicamente indicado). Puede interrumpirse temporalmente la toma o reducirse la posología de

vemurafenib; consúltese la ficha técnica completa de vemurafenib.

2.2.1 Pautas posológicas especiales**Uso en pediatría**

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Cotellic en niños y adolescentes (<18 años). No se ha determinado la eficacia de Cotellic en esta población. El perfil de seguridad de Cotellic en pacientes pediátricos ($n = 55$) concordó con el de la población adulta (v. 2.5.4 *Uso en pediatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****Uso en geriatría**

No es necesario ajustar la dosis de Cotellic en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, según los resultados obtenidos en un análisis de farmacocinética poblacional. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave (v. apartado 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Pueden producirse alteraciones en los resultados de los análisis de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con vemurafenib (v. 2.4 *Advertencias y precauciones, Advertencias y precauciones generales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Cotellic está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Consúltese la ficha técnica completa del(de los) producto(s) de combinación.

Hemorragia

Con Cotellic pueden producirse hemorragias, incluidas hemorragias importantes, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona o un órgano vital (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Se debe actuar con precaución en los pacientes que tengan factores de riesgo de hemorragia adicionales, como las metástasis encefálicas, y en los pacientes que usen concomitantemente medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia (incluido el tratamiento antiplaquetario o anticoagulante).

Consúltense en el apartado 2.2 las recomendaciones sobre el manejo de las hemorragias (v. *Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Hemorragia*).

Retinopatía serosa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Se han observado casos de retinopatía serosa (acumulación de líquido en las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). La mayoría de los eventos se notificaron como coriorretinopatía o desprendimiento de retina.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo: 0-9 meses). Tras interrumpir la administración o reducir la dosis, la mayoría de los eventos observados en ensayos clínicos se resolvieron o mejoraron hasta alcanzar un grado 1 asintomático.

En los pacientes que notifiquen nuevos trastornos visuales o el empeoramiento de trastornos visuales ya presentes, se recomienda una exploración oftalmológica. Si se diagnostica una retinopatía serosa, se debe suspender el tratamiento con Cotellic hasta que los síntomas mejoren y alcancen un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede tratarse interrumpiendo el tratamiento, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Modificación de la dosis: tabla 1*).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han referido casos de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) respecto a los valores iniciales en pacientes tratados con Cotellic (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de estos eventos fue de 4 meses (intervalo: 1-13 meses).

La FEVI debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento, para determinar los valores iniciales, posteriormente tras el primer mes de tratamiento, y al menos cada 3 meses, o según esté indicado desde el punto de vista clínico, hasta la suspensión del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a los valores iniciales puede tratarse interrumpiendo el tratamiento, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA), Disfunción del ventrículo izquierdo*).

Todos los pacientes que reinicien el tratamiento con una reducción de la dosis de Cotellic deben someterse a determinaciones de la FEVI al cabo de aproximadamente 2, 4, 10 y 16 semanas, y posteriormente según esté indicado desde el punto de vista clínico.

No se ha estudiado a pacientes cuya FEVI inicial estuviera por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro o con una FEVI inferior al 50 %.

Alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática

Pueden producirse alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con vemurafenib como monoterapia (*consúltese la ficha técnica completa de vemurafenib*).

Se han observado alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática —específicamente un aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), la aspartato-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

aminotransferasa (AST) y la fosfatasa alcalina (ALP)— en pacientes tratados con Cotellic más vemurafenib (v. 2.6.1.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas*).

Se deben controlar las alteraciones de la función hepática mediante análisis realizados antes de iniciar la biterapia y mensualmente durante la misma, o con mayor frecuencia si está indicado desde el punto de vista clínico.

Las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado 3 se tratarán interrumpiendo el tratamiento o reduciendo la dosis de vemurafenib. Las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado 4 se tratarán interrumpiendo la administración, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento con Cotellic y vemurafenib (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA), Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática*).

Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)

Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con Cotellic (v. 2.6 *Reacciones adversas, Experiencia poscomercialización*).

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic si se diagnostica una rabdomiólisis, y se deben vigilar las concentraciones de CPK y otros síntomas hasta su resolución. Dependiendo de la gravedad de la rabdomiólisis, puede ser necesario reducir la dosis o retirar el tratamiento (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)*).

También se han registrado elevaciones de la CPK de grado 3 y 4, incluidas elevaciones asintomáticas respecto al inicio del tratamiento, en pacientes que recibieron Cotellic con Zelboraf en ensayos clínicos (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas*). La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de elevación de la CPK de grado 3 o 4 fue de 16 días (intervalo: 11 días a 10 meses); la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución completa fue de 16 días (intervalo: 2 días a 15 meses).

Las concentraciones séricas de CPK y creatinina deben medirse antes de iniciar el tratamiento, para determinar los valores iniciales de referencia, y luego deben controlarse mensualmente durante el tratamiento, o según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si la CPK sérica está elevada, se deben buscar signos y síntomas de rabdomiólisis u otras causas. Dependiendo de la gravedad de los síntomas o la elevación de la CPK, puede ser necesario interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o retirar el tratamiento (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)*).

Efectos de otros medicamentos en el cobimetinib

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible de CYP3A, la administración concomitante de inhibidores o inductores de CYP3A puede alterar la concentración de cobimetinib. No se recomienda la administración concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Los inhibidores e inductores moderados de CYP3A deben usarse con precaución si se administran junto con el cobimetinib (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cotellic puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Durante el tratamiento con Cotellic se pueden dar casos de coriorretinopatía, visión borrosa o desprendimiento de retina (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES****2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear*****Fecundidad***

No se conoce el efecto del cobimetinib en la fecundidad humana. No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales con Cotellic (v. 3.3.3 *Efectos en la fecundidad*).

Anticoncepción

Se deben utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cotellic y como mínimo durante 3 meses después de suspender definitivamente el tratamiento.

2.5.2 Embarazo

No se recomienda administrar Cotellic durante el embarazo.

No existen datos sobre el uso de Cotellic en mujeres embarazadas. Cuando se administró a ratas preñadas, el cobimetinib se asoció a embrioletalidad y a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

malformaciones fetales de los grandes vasos y del cráneo con niveles de exposición de trascendencia clínica (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

Parto

No se ha estudiado la seguridad del tratamiento con Cotellic durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si Cotellic se excreta en la leche humana [6]. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de Cotellic en la producción de leche o su presencia en la leche materna. No se sabe si puede causar algún daño al lactante alimentado con leche materna, por lo que es preciso decidir si conviene interrumpir la lactancia o suspender la medicación, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

2.5.4 Uso en pediatría

No se ha determinado la eficacia de Cotellic en monoterapia en menores de 18 años [6]. La seguridad de Cotellic se ha estudiado en 55 pacientes de 2-17 años; en esta población, el perfil de seguridad concordó con el de la población adulta (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.5 Uso en geriatría

La edad no influye en la exposición a Cotellic (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 Insuficiencia renal

Según los datos del análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Pueden producirse alteraciones en los resultados de los análisis de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con vemurafenib (v. 2.4 *Advertencias y precauciones, Advertencias y precauciones generales*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS**2.6.1 Ensayos clínicos*****Resumen del perfil de seguridad***

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Un total de 376 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con la mutación V600 de BRAF han recibido Cotellic en combinación con Zelboraf, y 26 pacientes con neoplasias histiocíticas han recibido Cotellic en monoterapia.

Pacientes con melanoma irreseccable o metastásico

La seguridad de Cotellic en combinación con vemurafenib se ha evaluado en el estudio GO28141 en 247 pacientes con melanoma avanzado con la mutación *BRAF* V600.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,6 meses en el grupo de Cotellic más Vemurafenib frente a 0,8 meses en el grupo del placebo más vemurafenib.

La seguridad de Cotellic en combinación con vemurafenib también se ha evaluado en el estudio NO25395 en 129 pacientes con melanoma avanzado con la mutación *BRAF* V600. El perfil de seguridad en dicho ensayo clínico fue similar al observado en el estudio GO28141.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tablas 3 y 4) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC). En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas con una incidencia $\geq 5\%$ superior (considerando todos los grados) o con una incidencia $\geq 2\%$ superior (considerando los grados 3-4) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib en el estudio de fase III. En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas con una incidencia $< 5\%$ superior (considerando todos los grados) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib en el estudio de fase III. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas con una incidencia ≥ 5 % superior (todos los grados) o una incidencia ≥ 2 % superior (grados 3 y 4) en el grupo de Cotellic que en el grupo de referencia en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico

Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia ^a (Todos los grados)
	Cotellic + vemurafenib (n = 247)		Placebo + vemurafenib (n = 246)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13	2	8	2	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	13	<1	<1	-	Muy frecuente
Visión borrosa	10	-	2	-	Muy frecuente
Desprendimiento de retina	9	2	<1	-	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	60	6	31	1	Muy frecuente
Náuseas	41	1	25	1	Muy frecuente
Vómitos	24	1	13	1	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia	28	2	23	-	Muy frecuente
Escalofríos	10	-	5	-	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Fracción de eyección reducida	9	2	4	1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia ^a (Todos los grados)
	Cotellic + vemurafenib (n = 247)		Placebo + vemurafenib (n = 246)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	
Deshidratación	4	2	1	-	Frecuente
Hiponatremia	5	2	1	<1	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad ^b	47	4	35	-	Muy frecuente
Exantema maculopapuloso	15	7	15	5	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	14	2	9	1	Muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión arterial	15	4	8	3	Muy frecuente

^a Basada en los eventos adversos de todos los grados registrados en el estudio GO28141.

^b La cifra global incluye notificaciones de casos de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica.

Vemurafenib Vemurafenib

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas (de todos los grados) que se registraron con una incidencia <5 % superior en el grupo de Cotellic que en el grupo de referencia en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico

Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141		Categoría de frecuencia: grupo de Cotellic + vemurafenib (todos los grados)
	Grupo de Cotellic más vemurafenib (todos los grados)	Grupo de placebo más vemurafenib (todos los grados)	
Trastornos oculares			
Deficiencia visual ¹	3 %	-	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	15,3 %	11,4 %	Muy frecuente
Trastornos			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia	3 %	1 %	Frecuente
Hipofosfatemia	4 %	1 %	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis	1 %	<1 %	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	40 %	38 %	Muy frecuente
Prurito	20,6 %	19,2%	
Piel seca	14,9 %	16,7%	
Trastornos vasculares			
Hemorragia cerebral	1 %	-	Frecuente
Hemorragia digestiva	4 %	1 %	Frecuente
Hemorragia del aparato reproductor	2 %	<1 %	Frecuente
Hematuria	3 %	1 %	Frecuente

¹ V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales, Retinopatía serosa y 2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Hemorragia

Los eventos hemorrágicos se han registrado con mayor frecuencia en el grupo de Cotellic más Vemurafenib que en el grupo del placebo más Vemurafenib (todos los tipos y grados: 13 % frente al 7 %). En la tabla 4 se presentan las frecuencias mayores observadas en el grupo de Cotellic más Vemurafenib.

La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2 y no fueron graves (12 % de los pacientes del grupo de Cotellic más Vemurafenib y 7 % de los pacientes del grupo de placebo más Vemurafenib). Se observó que la mayoría de los eventos se resolvían o estaban en proceso de resolverse sin cambiar la dosis de Cotellic.

Se registraron eventos de grado 3-4 en el 1 % de los pacientes de cada grupo (v. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Fotosensibilidad

La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 4 % de los pacientes del grupo de Cotellic más Vemurafenib, frente al 0 % en el grupo de placebo más Vemurafenib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

No se apreció ninguna tendencia en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de grado ≥ 3 . Los eventos de fotosensibilidad de grado ≥ 3 en el grupo de Cotellic más Vemurafenib se trataron con una medicación tópica de uso habitual e interrumpiendo la administración tanto de Cotellic como de Vemurafenib (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Fotosensibilidad).

No se observó ningún indicio de fototoxicidad cuando el cobimetinib se utilizó como monoterapia.

Carcinoma cutáneo de células escamosas, queratoacantoma e hiperqueratosis

En pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, el carcinoma cutáneo de células escamosas se ha dado con una frecuencia inferior en el grupo de Cotellic más Vemurafenib que en el grupo de placebo más Vemurafenib (todos los grados: 3 % frente al 13 %). La frecuencia del queratoacantoma ha sido inferior en el grupo de Cotellic más Vemurafenib que en el grupo de placebo más Vemurafenib (todos los grados: 2 % frente al 9 %). La hiperqueratosis se registró con menor frecuencia en el grupo de Cotellic más Vemurafenib que en el grupo de placebo más Vemurafenib (todos los grados: 11 % frente al 30 %).

Alteraciones analíticas

Tabla 5 Alteraciones en las pruebas de la función hepática y otras alteraciones analíticas observadas en el estudio de fase III GO28141

Prueba*	Cotellic + Vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo + Vemurafenib (n = 246) (%)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Pruebas de la función hepática				
ALP elevada	69	7	55	3
ALT elevada	67	11	54	5
AST elevada	71	7	43	2
GGT elevada	62	20	59	17
Bilirrubinemia elevada	33	2	43	1
Otras alteraciones analíticas				
CPK en sangre elevada	70	12	14	<1

* Según los datos analíticos notificados.

ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; CPK: creatinina; GGT: γ -glutamyl-transferasa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

2.6.2 Experiencia poscomercialización

En la experiencia posterior a la autorización de comercialización de Cotellic se han identificado las siguientes reacciones adversas (tabla 6). Las reacciones adversas se presentan por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización

<u>Reacción adversa</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Referencia bibliográfica de la ficha técnica</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Rabdomiólisis	Desconocida	[62]

2.7 SOBREDOSIS

No existe experiencia acerca de la sobredosis en ensayos clínicos en el ser humano. Si se sospecha una sobredosis, se suspenderá la administración de Cotellic y se instaurará el tratamiento sintomático adecuado. No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis de Cotellic.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos sobre el cobimetinib de los medicamentos utilizados concomitantemente

Inhibidores e inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A; el ABC del cobimetinib aumenta aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en sujetos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Se actuará con precaución al administrar el cobimetinib junto con inductores o inhibidores moderados del CYP3A.

Fármacos reductores de la acidez:

La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se administra simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones. [8]. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a sujetos sanos, a fin de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg*****Efectos del cobimetinib en los medicamentos utilizados concomitantemente******Substratos del CYP:***

Los datos obtenidos *in vitro* indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6 [4, 9-11]. Un estudio clínico de interacciones farmacológicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas del midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y del dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no variaron en presencia de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse junto con fármacos que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos antineoplásicos***Vemurafenib:***

No hay indicios de una interacción farmacológica clínicamente importante entre Cotellic y Vemurafenib en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Efectos de los transportadores en el cobimetinib

Los estudios realizados *in vitro* han puesto de manifiesto que el cobimetinib es sustrato de la glucoproteína P (GPP). En estudios *in vitro* se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

En estudios *in vitro* se ha revelado que el cobimetinib no es sustrato de los transportadores OATP1B1, OATP1B3 y OCT1.

Efectos del cobimetinib en los transportadores

Los datos obtenidos *in vitro* indican que el cobimetinib es un inhibidor de débil a moderado de la BCRP, y un inhibidor débil del OATP1B1, OATP1B3 y OCT1. No se ha investigado la trascendencia clínica de estos resultados.

- El cobimetinib no es inhibidor de la GPP, OAT1, OAT3 u OCT2. Es improbable que el cobimetinib afecte a la captación hepática o a la excreción renal de fármacos que son sustratos de estos transportadores.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS****3.1.1 Mecanismo de acción**

La vía de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la cinasa regulada por señales extracelulares (MEK) es una vía de transmisión de señales clave que regula la proliferación celular, la regulación del ciclo celular, la supervivencia de las células, la angiogénesis y la migración celular.

Cotellic es un inhibidor alostérico muy selectivo que actúa en la MEK1/2 y se administra por vía oral. En ensayos bioquímicos y celulares se ha puesto de manifiesto que tiene una elevada potencia inhibidora; en modelos de xenoinjertos tumorales *in vivo*, incluidos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

los que presentan mutaciones de BRAF y KRAS, se ha observado asimismo una amplia actividad antitumoral.

En estudios bioquímicos y estructurales se ha evidenciado que Cotellic interactúa con la MEK de un modo que es menos sensible a las modificaciones de conformación dinámicas que se observan con el estado de fosforilación de la MEK. Como consecuencia de ello, Cotellic mantiene la afinidad de unión y la actividad inhibitoria cuando la MEK se fosforila. Debido a este mecanismo diferenciado de inhibición alostérica, la actividad máxima de Cotellic se ha observado en líneas celulares cancerosas y en tumores con niveles elevados de MEK fosforilada, tal como ocurre con frecuencia en los tumores con mutaciones de *BRAF*.

En estudios preclínicos, el tratamiento de células cancerosas y tumores con una alteración de la regulación de la MAPK utilizando Cotellic inhibió la fosforilación de ERK1/2, que son los únicos sustratos conocidos de la MEK1/2. La intervención funcional en la vía de MAPK depende de la actividad de ERK1/2 que fosforila las proteínas diana presentes en el citoplasma y el núcleo que inducen la progresión del ciclo celular, así como la proliferación, supervivencia y migración de las células. Así pues, Cotellic se opone a la actividad promitótica y oncogénica inducida por la vía de la MAPK a través de la inhibición del nodo de transmisión de señales de la MEK1/2.

La combinación de Vemurafenib y Cotellic, al utilizar un tratamiento que actúa simultáneamente en BRAF y MEK, inhibe la reactivación de la vía de la MAPK a través de la MEK1/2, lo que se traduce en una inhibición más potente de la transmisión de señales, mayor apoptosis de las células tumorales y una potenciación de las respuestas del tumor en los modelos preclínicos, en comparación con lo observado al utilizar Vemurafenib en monoterapia.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia*Estudio GO28141*

El estudio GO28141 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego), comparativo con placebo, que se realizó para evaluar la seguridad y la eficacia de Cotellic más Vemurafenib en comparación con Vemurafenib más placebo en pacientes con melanoma con la mutación *BRAF* V600 localmente avanzado e irreseccable (estadio IIIc) o metastásico (estadio IV).

Las características fundamentales al inicio del estudio fueron las siguientes: un 58 % de los pacientes eran varones, la mediana de edad fue de 55 años (intervalo: 23-88 años), un 60 % tenían melanomas metastásicos en estadio M1c y el porcentaje de pacientes con concentraciones elevadas de LDH fue del 46,3 % en el grupo de Cotellic más Vemurafenib y del 43,0 % en el grupo de placebo más Vemurafenib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Tras confirmar la presencia de la mutación *BRAF* V600 mediante la prueba diagnóstica cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test, un total de 495 pacientes con melanoma localmente avanzado irresecable o metastásico fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento siguientes:

- placebo 1 vez al día (1 v/d) los días 1-21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días y 960 mg de Vemurafenib 2 veces al día (2 v/d) los días 1-28;
- Cotellic 60 mg 1 v/d los días 1-21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días y 960 mg de Vemurafenib 2 v/d los días 1-28.

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de los investigadores. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y la SSP evaluada por un centro de revisión independiente (CRI).

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 7 Resultados relativos a la eficacia del estudio GO28141

	Cotellic + Vemurafenib <i>n</i> = 247	Placebo + Vemurafenib <i>n</i> = 248
Variable de valoración principal		
SSP (Inv.)^{a, g}		
Mediana (estimación de Kaplan-Meier [KM], meses) IC 95 %	9,9 (9,0-NE)	6,2 (5,6-7,4)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,51 (0,39-0,68) (<i>p</i> < 0,0001)	
Variables de valoración secundarias fundamentales		
SSP (CRI)^{b, c}		
Mediana (estimación de KM, meses) IC 95 %	11,3 (8,5-NE)	6,0 (5,6-7,5)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %)	0,60 (0,45-0,79) (<i>p</i> = 0,0003)	
SG [56, 57]		
Mediana (estimación de KM, meses) IC 95 %	22,3 (20,3-NE)	17,4 (15,0-19,8)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95 %) ^c	0,70 (IC 95 %: 0,55-0,90) (<i>p</i> = 0,0050 ^e)	
Tasa de respuesta objetiva	167 (67,6 %)	111 (44,8 %)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

(TRO) [41]^a		
IC de 95 % de la tasa de respuesta objetiva ^d	(61,4-73,4 %)	(38,5-51,2 %)
Diferencia en la TRO % (IC 95 %)^f	22,85 (14,13-31,58) ($p < 0,0001$)	
Mejor respuesta global		
Respuesta completa	25 (10,1 %)	11 (4,4 %)
Respuesta parcial	142 (57,5 %)	100 (40,3 %)
Enfermedad estable	49 (19,8 %)	105 (42,3 %)
Duración de la respuesta		
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	NE	7.3
IC 95 % de la mediana	9,3-NE	5,8-NE

^a Evaluada y confirmada por los investigadores (Inv.) utilizando la versión 1.1 de los criterios RECIST.

^b Evaluada y confirmada por un centro de revisión independiente (CRI) utilizando la versión 1.1 de los criterios RECIST.

^c Análisis estratificado por región geográfica y clasificación según las metástasis (estadio de la enfermedad).

^d Calculado mediante el método de Clopper-Pearson.

^e El valor p de la SG (0,0050) superó el límite de significación estadística preespecificado ($p < 0,0499$).

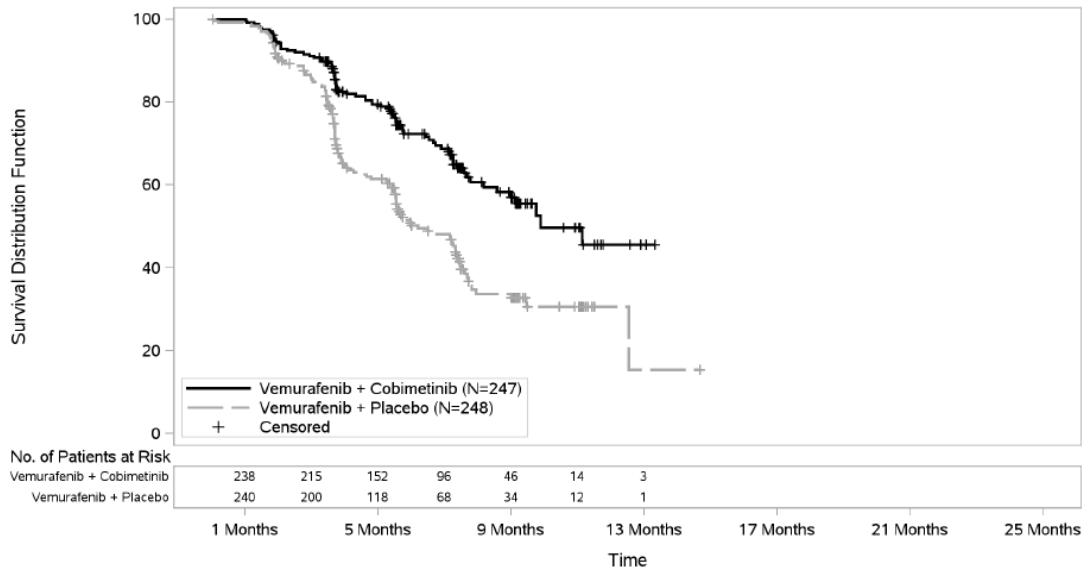
^f Calculada mediante el método de Hauck-Anderson.

^g Véase en el texto el comentario sobre el análisis *a posteriori* de la SSP.

NE = no evaluable.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (Inv.): población de análisis por intención de tratar

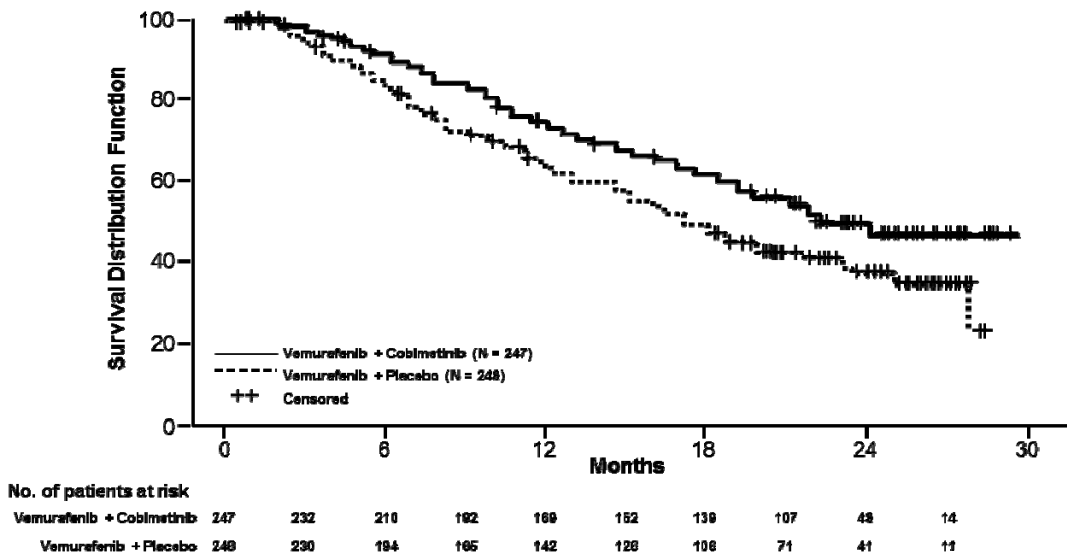
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**



De arriba abajo y de izquierda a derecha: Survival Distribution Function; No. of Patients at Risk; Censored; Months; Time.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Función de distribución de la supervivencia; N.º de pacientes en riesgo; Sometido a censura estadística; Meses; Tiempo.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global final: población de análisis por intención de tratar

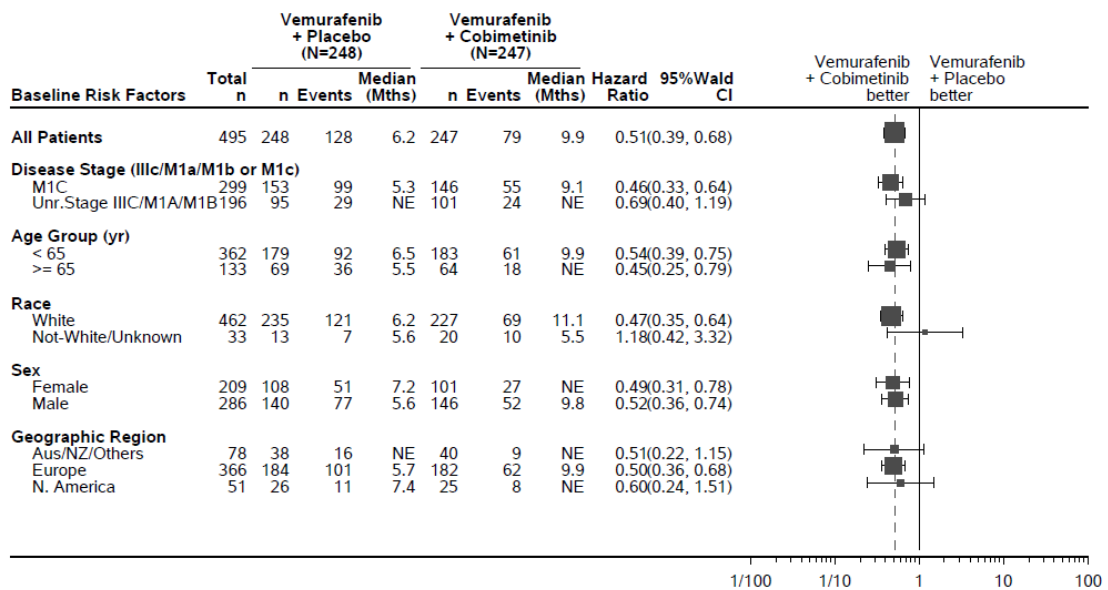


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Survival Distribution Function; No. of Patients at Risk; Censored; Months.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Función de distribución de la supervivencia; N.º de pacientes en riesgo; Sometido a censura estadística; Meses.

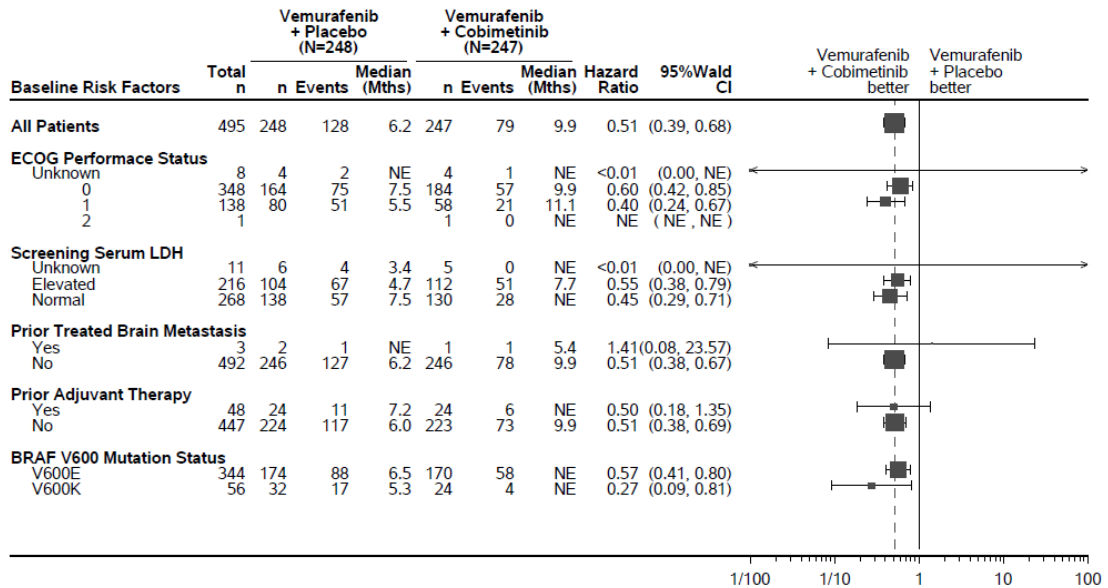
Figura 3: Gráficos de efectos de las *hazard ratios* (razones de riesgos instantáneos) de la supervivencia sin progresión en los análisis de subgrupos: población de análisis por intención de tratar



De arriba abajo y de izquierda a derecha: Baseline Risk Factors; All Patients; Disease Stage (IIIC/M1a/M1b or M1c); Unr. Stage IIIC/M1A/M1B); Age group (yr); Race; White; Not-White/Unknown; Sex; Female; Male; Geographic Region, Aus/NZ/Others; Europe; N. America; Events, Median (Mths); Hazard ration; 95% Wald CI; better.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Factores de riesgo iniciales; Todos los pacientes; Estadio de la enfermedad (IIIC/M1a/M1b o M1c); Estadio IIIC/M1A/M1B irreseccable; Grupo de edad (años); Raza; Blanca; Otra/Desconocida; Sexo; Femenino; Masculino; Región geográfica; Australia, Nueva Zelanda, Otras; Europa; América del Norte; Eventos; Mediana (meses); Cociente de riesgos instantáneos; IC 95 % de Wald; Mejor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg



De arriba abajo y de izquierda a derecha: Baseline Risk Factors; All Patients; ECOG Performance Status; Unknown; Screening Serum LDH; Unknown; Elevated; Normal; Prior Treated Brain Metastasis; Yes; Prior Adjuvant Therapy; BRAF V600 Mutation Status; Events; Median (Mths); Hazard Ratio; 95% Wald CI; better.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Factores de riesgo iniciales; Todos los pacientes; Estado funcional según la escala del ECOG; Desconocido; Concentración sérica de LDH en la selección; Desconocida; Elevada; Normal; Metástasis encefálicas anteriores tratadas; Sí; Tratamiento adyuvante previo; Mutación *BRAF* V600; Eventos; Mediana (meses); Cociente de riesgos instantáneos; IC 95 % de Wald; mejor.

Figura 4: Gráfico de efectos de las *hazard ratios* de los análisis de subgrupos de la supervivencia global final - Población de análisis por intención de tratar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Baseline risk factors	Placebo+ vemurafenib n=248			Cobimetinib+ vemurafenib n=247			Hazard Ratio	95% Wald CI	Cobimetinib+ vemurafenib better	Placebo+ vemurafenib better
	N	Events	Median (months)	N	Events	Median (months)				
All patients*	495	248	141	17.4	247	114	22.3	0.70	(0.54-0.89)	
Disease stage										
IIC	34	13	6	19.1	21	4	ME	0.28	(0.08-1.03)	
M1A	89	40	8	ME	40	8	ME	0.88	(0.33-2.39)	
M1B	82	42	20	23.3	40	22	19.4	1.13	(0.62-2.08)	
M1C	289	153	106	14.6	146	80	18.8	0.85	(0.68-0.97)	
Disease stage (IIC/M1A/M1B, or M1C)										
IIC	289	153	106	14.6	146	80	18.8	0.85	(0.68-0.97)	
Unresectable stage IIC/M1A/M1B	188	85	35	ME	101	34	ME	0.83	(0.52-1.35)	
Age group (years)										
<65	362	179	89	16.3	183	85	22.1	0.73	(0.58-0.91)	
≥65	133	69	42	14.7	64	29	24.1	0.36	(0.25-0.51)	
Race										
White	462	235	135	17.4	227	104	22.8	0.88	(0.73-0.98)	
Not white	33	13	6	ME	20	10	22.3	1.09	(0.38-2.76)	
Sex										
Female	259	138	54	22.7	101	49	ME	0.72	(0.48-1.08)	
Male	236	110	87	16.0	146	74	21.1	0.88	(0.68-0.93)	
Geographic region										
Australia/New Zealand/Others	78	38	18	23.0	40	13	ME	0.71	(0.34-1.48)	
Europe	306	164	111	16.1	162	87	22.8	0.47	(0.31-0.69)	
North America	91	28	14	22.7	23	14	19.2	0.89	(0.43-2.00)	
ECOG performance status										
Unknown	8	4	2	ME	4	3	13.7	4.34	(0.42-44.42)	
0	348	164	83	19.8	184	83	23.8	0.80	(0.68-0.94)	
1	138	80	68	11.7	58	28	21.8	0.83	(0.34-0.84)	
2	1	1	0	ME	1	0	ME	ME	(ME-ME)	
Screening Serum LDH										
Unknown	11	6	5	9.4	6	0	ME	<0.01	(0.00-ME)	
Elevated	218	104	70	11.2	112	73	14.8	0.77	(0.58-1.07)	
Normal	268	138	66	23.3	130	41	ME	0.89	(0.40-0.97)	
Prior treated brain metastasis										
Yes	3	2	1	ME	1	0	ME	<0.01	(0.00-ME)	
No	492	246	140	17.4	246	114	22.3	0.70	(0.55-0.89)	
Prior adjuvant therapy										
Yes	48	24	13	19.1	24	10	ME	0.76	(0.33-1.76)	
No	447	224	128	17.4	223	104	22.3	0.89	(0.83-0.89)	
BRAF^{v600} mutation status										
V600E	341	174	101	17.3	170	82	21.8	0.73	(0.53-0.98)	
V600K	56	32	17	16.7	24	11	24.1	0.78	(0.37-1.89)	

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Factores de riesgo iniciales; Todos los pacientes; Estadio de la enfermedad (IIC/M1a/M1b o M1c); Estadio IIC/M1A/M1B irreseccable; Grupo de edad (años); Raza; Blanca; Otra; Sexo; Femenino; Masculino; Región geográfica; Australia, Nueva Zelanda, Otras; Europa; América del Norte; Estado funcional según la escala del ECOG; Desconocido; Concentración sérica de LDH en la selección; Desconocida; Elevada; Metástasis encefálicas anteriores tratadas; Sí; Tratamiento adyuvante previo; Mutación BRAF^{v600}; Eventos, Mediana (Meses); Cociente de riesgos instantáneos; IC 95 % de Wald; mejor.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Factores de riesgo iniciales; Todos los pacientes; Estadio de la enfermedad (IIC/M1a/M1b o M1c); Estadio IIC/M1A/M1B irreseccable; Grupo de edad (años); Raza; Blanca; Otra; Sexo; Femenino; Masculino; Región geográfica; Australia, Nueva Zelanda, Otras; Europa; América del Norte; Estado funcional según la escala del ECOG; Desconocido; Concentración sérica de LDH en la selección; Desconocida; Elevada; Metástasis encefálicas anteriores tratadas; Sí; Tratamiento adyuvante previo; Mutación BRAF^{v600}; Eventos, Mediana (meses); Cociente de riesgos instantáneos; IC 95 % de Wald; mejor.

Además, en un análisis *a posteriori*, la mediana del beneficio en cuanto a la SSP que se observó fue de 12,3 meses (IC 95 %: 9,5-13,4) en el grupo del cobimetinib más vemurafenib en comparación con 7,2 meses (IC 95 %: 5,6-7,5) en el grupo del placebo más vemurafenib (HR: 0,58). La mediana del seguimiento de los pacientes fue de 14,2 meses.

En cada grupo de tratamiento se evaluaron —mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC— el estado de salud global y la calidad de vida relacionada con la salud, la intensidad de los síntomas y la interferencia funcional causada por estos. Las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

puntuaciones de todos los dominios de funcionamiento (cognitivo, emocional, social, físico y rol) y la mayoría de los síntomas (pérdida de apetito, estreñimiento, náuseas y vómitos, disnea, dolor, cansancio) mostraron que el cambio medio respecto a los valores iniciales era similar en ambos grupos de tratamiento, no evidenciaron ningún cambio clínicamente significativo (todas las puntuaciones variaron menos de 10 puntos respecto a los valores iniciales) y fueron similares en ambos grupos de tratamiento. En las evaluaciones realizadas mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, los pacientes del grupo de Cotellic más Vemurafenib refirieron un empeoramiento significativo de la diarrea respecto al inicio del estudio tan solo el día 15 del ciclo 1 y el día 15 del ciclo 2, pero no en momentos de evaluación posteriores.

Estudio NO25395

La eficacia de Cotellic se evaluó en un ensayo de fase Ib, el estudio NO25395, que se diseñó para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la eficacia de Cotellic al añadirlo a Vemurafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma irrecesable o metastásico con la mutación *BRAF* V600 (detectada mediante la prueba diagnóstica cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test).

En este estudio se trató a 129 pacientes con Cotellic más Vemurafenib: 63 no habían recibido anteriormente ningún tratamiento inhibidor de BRAF (BRAFi) y 66 habían presentado previamente una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Vemurafenib. En la población de pacientes que no habían recibido con anterioridad ningún inhibidor de BRAF ($n = 63$), 20 (32 %) habían recibido anteriormente un tratamiento sistémico.

Los resultados obtenidos en la población sin tratamiento previo con inhibidores de BRAF del estudio NO25395 concordaron en general con los del estudio GO28141. Los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de BRAF ($n = 63$) alcanzaron una tasa de respuesta objetiva del 87 %, incluidas las respuestas completas, que se observaron en el 16 % de los pacientes. La mediana de la duración de la respuesta fue de 14,3 meses. La mediana de la SSP en los pacientes que no habían recibido previamente inhibidores de BRAF fue de 13,8 meses; la mediana del periodo de seguimiento fue de 20,6 meses.

En los pacientes que habían presentado una progresión durante el tratamiento previo con Vemurafenib ($n = 66$), la tasa de respuesta objetiva fue del 15 %. La mediana de la duración de la respuesta fue de 6,8 meses. La mediana de la SSP en los pacientes que habían presentado una progresión durante el tratamiento con Vemurafenib fue de 2,8 meses.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un estudio de fase I/II, multicéntrico, sin enmascaramiento, con aumento escalonado de la dosis, en pacientes pediátricos (<18 años, $n = 55$) y pacientes adultos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

jóvenes (18-30 años, $n = 1$) con tumores sólidos, para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del cobimetinib. Los pacientes recibieron tratamiento con dosis de hasta 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día los días 1-21 de cada ciclo de 28 días. En general, las tasas de respuesta global fueron bajas, observándose solo 3 respuestas parciales (5,4 %). Todas estas respuestas se registraron en pacientes con un glioma de bajo grado (3/32; 9,4 %), y 1 de estos pacientes era un adulto joven.

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos (FC) del cobimetinib en pacientes con cáncer y en sujetos sanos en estudios de fase I.

3.2.1 Absorción

Tras la administración por vía oral de 60 mg en pacientes con cáncer, el cobimetinib mostró una velocidad de absorción moderada, siendo la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ de 2,4 horas. La media de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC_{0-24h} en equilibrio fue de 273 ng/ml y 4340 ng·h/ml, respectivamente. La media del cociente de acumulación en equilibrio fue de aproximadamente 2,4 veces.

El cobimetinib tiene una farmacocinética lineal dentro del intervalo de dosis de ~3,5 mg a 100 mg.

La biodisponibilidad absoluta del cobimetinib fue del 45,9 % (IC 90 %: 39,7-53,1 %) en los sujetos sanos. Se realizó en sujetos sanos un estudio de balance de masas en el que se evidenció que el cobimetinib se metaboliza ampliamente y se elimina por las heces. La fracción absorbida fue de ~88 %, lo cual indica una absorción y un metabolismo de primer paso elevados.

En sujetos sanos, la farmacocinética del cobimetinib no se alteró cuando el fármaco se administró tras ingerir una comida rica en grasas en comparación con la administración en ayunas. Dado que los alimentos no modifican la farmacocinética del cobimetinib, este fármaco puede administrarse con o sin alimentos.

3.2.2 Distribución

In vitro, el cobimetinib se une en un 94,8 % a las proteínas del plasma humano. No se observó ninguna unión preferente a los eritrocitos humanos (cociente sangre/plasma de 0,93).

El volumen de distribución fue de 1050 l en sujetos sanos a los que se administró una dosis i.v. de 2 mg. El volumen aparente de distribución fue de 806 l en los pacientes con cáncer, según los resultados del análisis farmacocinético poblacional.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****3.2.3 Metabolismo**

El cobimetinib y sus metabolitos fueron caracterizados en un estudio de balance de masas en sujetos sanos.

Por término medio, el 94 % de la dosis se recuperó en un plazo de 17 días. El cobimetinib fue ampliamente metabolizado y se eliminó en las heces; no hubo ningún metabolito que fuera predominante.

La oxidación por el CYP3A y la glucuronidación por la UGT2B7 parecen ser las principales vías de metabolismo del cobimetinib. El cobimetinib es la porción predominante en el plasma. En el plasma no se observó ningún metabolito oxidativo que superara un 10 % de la radiactividad circulante total, ni se identificaron metabolitos específicos humanos. El fármaco inalterado en las heces y en la orina supuso un 6,6 % y un 1,6 % de la dosis administrada, respectivamente, lo cual indicaba que el cobimetinib principalmente es metabolizado y que la eliminación renal es muy baja.

3.2.4 Eliminación

Tras la administración por vía i.v. de una dosis de 2 mg de cobimetinib, la media del aclaramiento (Cl) plasmático fue de 10,7 l/h. La media del aclaramiento aparente tras la administración oral de 60 mg en pacientes con cáncer fue de 13,8 l/h.

La media de la semivida de eliminación tras la administración oral de cobimetinib fue de 43,6 horas (intervalo: 23,1-69,6 h).

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Según lo indicado por un análisis farmacocinético poblacional, el sexo, la raza, el origen étnico, el estado funcional inicial según la escala del ECOG y la insuficiencia renal leve o moderada no afectaron a la farmacocinética del cobimetinib. Se identificó la edad y el peso corporal iniciales como covariables estadísticamente significativas con respecto al aclaramiento y al volumen de distribución del cobimetinib, respectivamente. Sin embargo, un análisis de la sensibilidad indica que ninguna de estas dos covariables tuvo una repercusión clínicamente significativa en la exposición al fármaco en el equilibrio.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un estudio de fase I/II, multicéntrico, sin enmascaramiento, con aumento escalonado de la dosis, en pacientes pediátricos (<18 años, $n = 55$) y pacientes adultos jóvenes (18-30 años, $n = 1$). En la etapa de aumento escalonado de la dosis, los pacientes recibieron o bien la formulación comercial en comprimidos de 20 mg o una formulación en suspensión de uso en investigación. En la fase de ampliación, todos los pacientes recibieron la formulación en suspensión.

Se consignó que la dosis máxima tolerada (DMT) en pacientes pediátricos con cáncer correspondiente a las formulaciones en comprimidos y en suspensión era de 0,8 mg/kg/d y 1,0 mg/kg/d, respectivamente. La media de la exposición en el estado de equilibrio en pacientes pediátricos con la dosis de 1,0 mg/kg de la suspensión de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

cobimetinib fue aproximadamente un 50 % menor que en los pacientes adultos cuando se administró el cobimetinib en monoterapia en la dosis aprobada de 60 mg/d. Los pacientes pediátricos no toleraron dosis superiores a 1,0 mg/kg, por lo que no fue posible administrar dosis mayores a estos pacientes.

Población geriátrica

Los datos obtenidos en 133 pacientes geriátricos ≥ 65 años muestran que la edad carece de efectos en la exposición al cobimetinib.

Insuficiencia renal: Según los datos preclínicos y el estudio de balance de masas en el ser humano, el cobimetinib principalmente es metabolizado, siendo mínima su excreción renal. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con insuficiencia renal.

Un análisis farmacocinético poblacional en el que se utilizaron datos de 151 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr] de 60 a < 90 ml/min), 48 pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de 30 a < 60 ml/min) y 286 pacientes con función renal normal (ClCr ≥ 90 ml/min), puso de manifiesto que el ClCr no influía significativamente en la exposición al cobimetinib.

Según indica el análisis farmacocinético poblacional, la insuficiencia renal de leve a moderada no influye en la exposición al cobimetinib. Los datos disponibles son limitados, por lo que no se puede determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética del cobimetinib en 6 sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh), 6 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh), 6 sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh) y 10 sujetos sanos. La exposición sistémica después de administrar una dosis única de cobimetinib fue similar en los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y en los sujetos sanos, mientras que la exposición al cobimetinib en los sujetos con insuficiencia hepática grave fue menor (razón de medias geométricas del $ABC_{0-\infty}$ de 0,69 en comparación con los sujetos sanos), lo cual no se considera clínicamente significativo. Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis cuando se administre Cotelllic a pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 2.4 *Advertencias y precauciones, Advertencias y precauciones generales, Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática*).

Sexo

El sexo carece de efectos en la exposición al cobimetinib, según los datos obtenidos de 210 mujeres y 277 varones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD****3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar la capacidad carcinogénica de Cotellic.

3.3.2 Genotoxicidad

Los resultados de los estudios habituales de genotoxicidad con el cobimetinib fueron negativos.

3.3.3 Efectos en la fecundidad

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de Cotellic.

En estudios de toxicología, se observaron alteraciones degenerativas en los tejidos reproductores, como un aumento de la apoptosis y necrosis de los cuerpos lúteos y las vesículas seminales, las células epiteliales epididimarias y vaginales en la rata, y las células epiteliales epididimarias en el perro. No se conoce el efecto del cobimetinib en la fecundidad humana.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

Cuando se administró a ratas preñadas, el cobimetinib provocó embrioletalidad y malformaciones fetales de los grandes vasos y del cráneo con niveles de exposición sistémica que fueron aproximadamente 0,9-1,4 veces superiores a la exposición clínica (ABC en plasma) en el ser humano.

3.3.5 Otros efectos***Prolongación del intervalo QT***

No se observa ningún efecto clínico aditivo sobre la prolongación del intervalo QT cuando se trata a los pacientes con Cotellic en combinación con Vemurafenib. *In vitro*, el cobimetinib produjo una inhibición moderada del canal iónico hERG ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), es decir, un valor unas 18 veces superior a las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) alcanzadas con la dosis de 60 mg ($C_{m\acute{a}x}$ del fármaco no fijado = 14ng/ml [0,03 mM]).

Evaluación general de la toxicidad

En estudios de la toxicidad realizados en la rata y el perro se identificaron en general cambios degenerativos reversibles, con exposiciones plasmáticas inferiores a las concentraciones eficaces clínicas, en la médula ósea, el tubo digestivo, la piel, el timo, las glándulas suprarrenales, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, los riñones, el corazón, los ovarios y la vagina.

Los estudios no clínicos no revelaron ningún otro riesgo especial para el ser humano según los estudios convencionales de toxicidad farmacológica y genotoxicidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTELLIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Manténgase a una temperatura de 30°C o inferior.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícenlos los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos de 20 mg

Medicamento: manténgase fuera del alcance de los niños.