



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° = **13167**

BUENOS AIRES, **01 DIC 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014371-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COTELLIC / COBIMETINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, COBIMETINIB 20 mg (COBIMETINIB BASE LIBRE), aprobada por Certificado N° 58.061.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del

[Handwritten signatures and initials]



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

-13167

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COTELLIC / COBIMETINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, COBIMETINIB 20 mg (COBIMETINIB BASE LIBRE), los nuevos proyectos de prospectos de fojas 35 a 127 y la información para el paciente de fojas 138 a 167, desglosando de fojas 35 a 65 y 138 a 147.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° — 13167

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.061, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014371-16-2

Ch

DISPOSICIÓN N°

Jfs

13167

[Signature]
Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

GP
Z
d



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES— **13167**
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

01 DIC 2016

Cotellic®
Cobimetinib
Roche

Comprimidos recubiertos

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 22,20 mg de hemifumarato de cobimetinib (20 mg de cobimetinib base libre), en un excipiente compuesto por:

Masa del núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina 54,72 mg, lactosa monohidratada 36,48 mg, croscarmelosa sódica 4,80 mg y estearato de magnesio 1,80 mg.

Cuerpo de la cubierta del comprimido:

Poli (alcohol vinílico) 1,92 mg, dióxido de titanio 1,20 mg, Macrogol/PEG 3350: 0,97 mg, talco 0,71 mg y agua purificada (no corresponde, ya que este disolvente se elimina durante el procesamiento).

Acción terapéutica

Cotellic es un fármaco de molécula pequeña que produce una inhibición dirigida potente y muy selectiva de las tirosina-treonina-quinasas MEK1 y MEK2.

Indicaciones

Cotellic está indicado en combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600 (véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XE38.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



-13167

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) / quinasa regulada por señal extracelular (MEK) es clave para regular la proliferación celular, la regulación del ciclo celular, la supervivencia celular, la angiogénesis y la migración de células.

Cobimetinib es un inhibidor reversible, selectivo, alostérico y oral que bloquea la ruta de las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK) dirigiéndose a la quinasa activada por mitógenos reguladora de la señal extracelular (MEK)1 y MEK2, lo que provoca una inhibición de la fosforilación de la quinasa reguladora de la señal extracelular (ERK)1 y ERK2. La mediación funcional de la vía MAPK es dependiente de la actividad de ERK 1 y 2 que fosforila a las proteínas objetivo en el citoplasma y en el núcleo que inducen la progresión del ciclo celular, la proliferación celular, la supervivencia y la migración. Se ha demostrado una alta potencia inhibitoria en ensayos celulares y bioquímicos, así como la amplia actividad antitumoral *in vivo* en modelos de xenoinjertos tumorales, incluyendo aquellos mutados por BRAF y KRAS. Por lo tanto, cobimetinib bloquea la actividad pro-mitogénica y oncogénica inducida por la ruta de la MAPK mediante la inhibición de la señalización a nivel de MEK1/2.

En estudios bioquímicos y estructurales, se ha demostrado que Cotellic interactúa con MEK de una manera en la que es menos susceptible a los cambios conformacionales dinámicos observados con el estado de fosforilación de MEK. Como resultado Cotellic mantiene la afinidad de la unión y la actividad inhibitoria cuando MEK se fosforila. Debido a este diferente mecanismo alostérico de la inhibición, Cotellic ha demostrado la actividad más fuerte en líneas celulares de cáncer y tumores con niveles altos de MEK fosforilado, como se observa frecuentemente en tumores con BRAF mutado.

En los modelos preclínicos, la combinación de cobimetinib (inhibidor MEK 1 y 2) y Vemurafenib (inhibidor BRAF) en células de melanoma, demostró que el bloqueo dual impide la reactivación de la vía MAPK provocando una fuerte inhibición de la señalización intracelular lo que conlleva a una mejor respuesta tumoral y una disminución de la proliferación de las células tumorales.

Eficacia clínica y seguridad

No se dispone de datos sobre la seguridad o eficacia de Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes con metástasis de sistema nervioso central o en aquéllos con melanoma maligno no-cutáneo.

Estudio GO28141 (coBRIM)

Es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, Fase III, que evaluó la seguridad y eficacia de Cotellic en combinación con vemurafenib, en comparación con vemurafenib más placebo, en pacientes con mutación BRAF V600 positiva que no habían sido previamente tratados y que padecían melanoma no resecable localmente avanzado (estadio IIIc) o melanoma metastásico (estadio IV).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- 13167



En el estudio GO28141 solamente se incluyeron pacientes con un estado de desarrollo ECOG de 0 y 1. Se excluyeron del mismo los que se hallaban en un estado de desarrollo ECOG de 2 o superior.

Después de la confirmación de la mutación BRAF V600, mediante el Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600, se aleatorizaron a 495 pacientes no tratados previamente con melanoma no resecable localmente avanzado o melanoma metastásico para recibir:

- Placebo una vez por día, los días 1-21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días y 960 mg de vemurafenib dos veces por día, los días 1-28, o bien
- Cotellic 60 mg una vez por día, los días 1-21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días y 960 mg de vemurafenib dos veces por día, los días 1-28.

La variable principal evaluada por el Investigador fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Las variables secundarias de eficacia incluyeron la sobrevida global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DdR) evaluadas por el Investigador y la SLP por un Comité de Revisión Independiente (CRI).

Las principales características basales incluyeron: el 58% de los pacientes eran varones, la edad mediana de 55 años (rango de 23 a 88 años), el 60% tenía melanoma metastásico en estadio M1c y la proporción de pacientes con LDH elevado del 46,3% en el grupo tratado con cobimetinib más vemurafenib y del 43,0% en el que recibió placebo más vemurafenib.

En el estudio GO28141 había 89 pacientes (18,1%) de 65-74 años, 38 (7,7%) de 75-84 años y 5 (1,0%) de 85 años o mayores.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.936.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

-13167



Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio GO28141 (coBRIM) – Fecha de corte de datos: 16 de enero de 2015.

	Cotellic + vemurafenib N = 247	Placebo + vemurafenib N = 248
Variable principal^{a,d}		
Sobrevida libre de progresión (SLP)		
Mediana (meses) IC del 95%	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Variables secundarias^{a,d}		
Sobrevida global (SG)^e		
Mediana (meses) (IC del 95%)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%) ^b	0,70 (95% CI: 0,55; 0,90) (valor-p= 0,0050) ^e	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(IC del 95%) para la TRO ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Diferencia en el porcentaje de TRO (IC del 95%) ^d	19,6% (11,0; 28,3)	
Mejor respuesta global		
Respuesta completa	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Respuesta parcial	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Enfermedad estable	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Duración de la respuesta (DdR)		
Mediana de DdR (meses) (IC del 95%) para la mediana	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = No evaluable.

^a Evaluada y confirmada por el Investigador utilizando los Criterios RECIST versión 1.1.

^b Análisis estratificado por región geográfica y clasificación metastásica (estadio de la enfermedad).

^c Se utilizó el método de *Clopper-Pearson*.

^d Se empleó el método de *Hauck-Anderson*.

^e El valor-p de SG (0,0050) superó el límite pre-especificado (valor-p < 0,0499)

^f La fecha de corte de datos para el análisis actualizado de SLP y para las variables secundarias de TRO, MRG y DdR es el 16 de enero de 2015. La mediana del seguimiento fue de 14,2 meses.

^g La fecha de corte de datos para el análisis final de SG es el 28 de agosto de 2015 y la mediana del seguimiento fue de 18,5 meses.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

4

13167

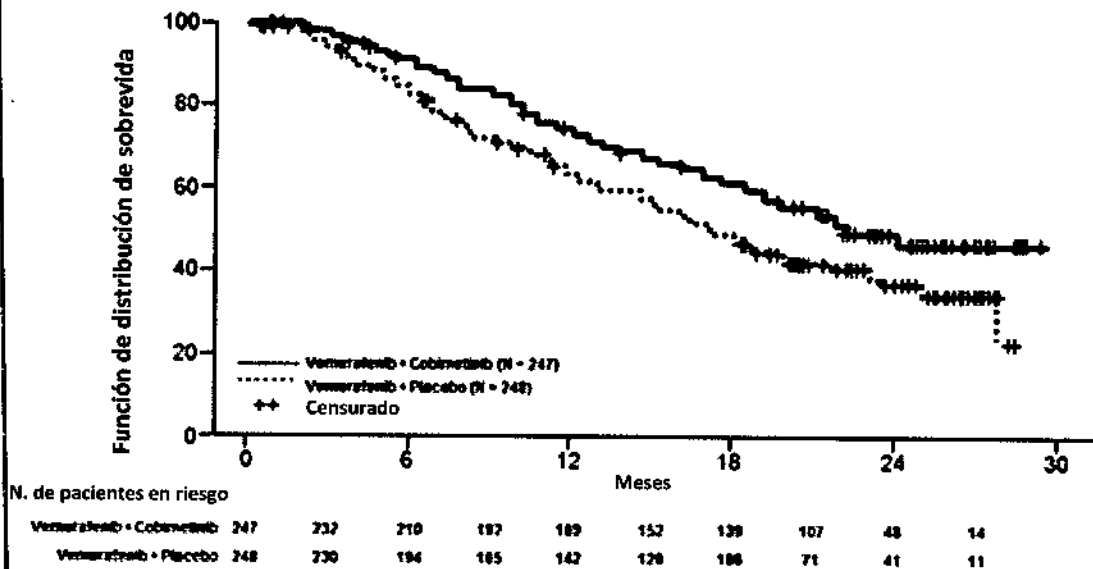


Los análisis iniciales para el estudio GO28141 se realizaron con una fecha de corte de datos del 9 de mayo de 2014. Se observó una mejoría significativa en la variable principal, SLP valorada por el Investigador, en los pacientes asignados al grupo de Cotellic más vemurafenib en comparación con el grupo de placebo más vemurafenib (HR 0,51 [0,39; 0,68]; valor p <0,0001).

La mediana estimada para la SLP valorada por el Investigador fue de 12,3 meses (95% IC 9,5, 13,4) para el grupo de Cotellic más vemurafenib versus 7,2 meses (95% IC 5,6, 7,5) para el de placebo más vemurafenib. La mediana de seguimiento de pacientes fue de 14,2 meses. La mediana estimada para la SLP por el CRI fue 11,3 meses para el grupo de Cotellic más vemurafenib versus 6,0 meses para el de placebo más vemurafenib (HR 0,60 [0,45; 0,79]; valor p = 0,0003). La tasa de respuesta objetiva (TRO) para el grupo de Cotellic más vemurafenib fue de 67,6% versus 44,8% para el de placebo más vemurafenib. La diferencia en TRO fue de 22,9% (valor p <0,0001).

El análisis de SG final para el Estudio GO28141 se realizó con fecha de corte de datos 28 de agosto de 2015. Se comprobó una mejoría significativa en SG en los pacientes asignados al grupo Cotellic más vemurafenib en comparación con el grupo de placebo más vemurafenib (Figura 1). Las SG estimadas a 1 año (75%) y a 2 años (48%) para el grupo Cotellic más vemurafenib fueron mayores que las pronosticadas para el grupo de placebo más vemurafenib (64% y 38% respectivamente).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global final- Población de análisis por intención de tratar. (Fecha de corte de datos: 28 de agosto de 2015).

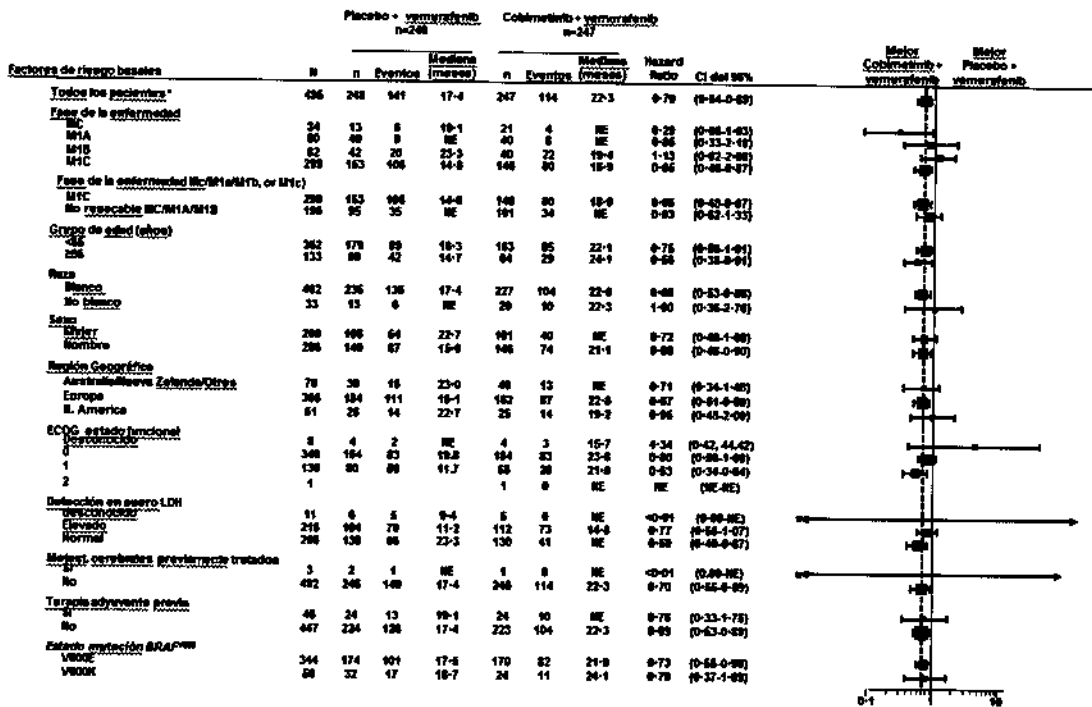


Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Figura 2. Gráficos de *hazard ratios* de sobrevida global final en los análisis de subgrupo – Población de análisis por intención de tratar. (Fecha de corte de datos: 28 de agosto de 2015).



El estado de salud global/la calidad de vida relacionada con la salud notificada por el paciente se midió mediante el Cuestionario de Calidad de Vida EORTC – Core 30 (QLQ-C30). Todos los ámbitos funcionales (cognitivo, emocional, social, rol y físico) y la mayor parte de los síntomas (pérdida de apetito, estreñimiento, insomnio, náuseas y vómitos, disnea, dolor, fatiga) fueron similares entre los dos grupos de tratamiento y no mostraron ningún cambio clínicamente significativo (todos los resultados fueron ≤ 10 puntos de cambio con respecto al inicio). Los pacientes en el grupo de Cotellic más vemurafenib reportaron empeoramiento significativo de la diarrea desde la línea de base sólo en el Ciclo 1 Día 15 y Ciclo 2 Día 15 según lo medido por EORTC QLQ-C30; pero no en puntos de tiempo posteriores.

Estudio NO25395 (BRIM7)

La eficacia de Cotellic se comprobó en el estudio Fase Ib NO25395, que se diseñó para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de Cotellic cuando se combina con vemurafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva (confirmada mediante el Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600).

En este estudio se trataron 129 pacientes con Cotellic y vemurafenib: 63 no habían recibido anteriormente ningún tratamiento inhibidor del BRAF (BRAFi) y 66 habían presentado progresión con la terapia previa de vemurafenib. De los 63 pacientes sin tratamiento previo con BRAFi, 20 habían recibido una terapia sistémica anterior para melanoma avanzado, siendo la mayoría (el 80%) inmunoterapia.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA

=13167



Los resultados obtenidos en la población sin tratamiento previo con BRAFi del estudio NO25395 concordaron en general con los del estudio GO28141. Estos pacientes (n = 63) alcanzaron una tasa de respuesta objetiva del 87%, incluidas las respuestas completas que se observaron en el 16% de los mismos. La mediana de duración de la respuesta fue de 14,3 meses. La mediana de sobrevida libre de progresión para los pacientes sin tratamiento previo con BRAFi fue de 13,8 meses, con una mediana de tiempo de seguimiento de 20,6 meses.

Entre los pacientes que habían progresado con vemurafenib (n = 66), la tasa de respuesta objetiva fue del 15%, la mediana de duración de la respuesta de 6,8 meses y la mediana de la sobrevida libre de progresión de 2,8 meses, con una mediana de tiempo de seguimiento de 8,1 meses.

En los pacientes sin tratamiento previo con inhibidor BRAF, la mediana de sobrevida global fue de 28,5 meses (IC del 95% 23,3-34,6). En los pacientes que habían progresado con la terapia del inhibidor BRAF, la mediana de supervivencia global fue de 8,4 meses (IC del 95% 6,7-11,1).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Cotellic en uno o más grupos de población pediátrica en tumores sólidos malignos (*véase Posología y formas de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de 60 mg de cobimetinib en pacientes con cáncer, éste mostró una velocidad de absorción moderada, con una mediana de T_{\max} de 2,4 horas. La media de la C_{\max} en estado estacionario y del ABC_{0-24} fue de 273 ng/ml y 4.340 ng·h/ml, respectivamente. La mediana del cociente de acumulación en estado estacionario fue de aproximadamente 2,4 veces.

Cobimetinib tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis de ~3,5 mg a 100 mg.

La biodisponibilidad absoluta de cobimetinib fue del 45,9% (IC del 90%: 39,7%, 53,1%) en voluntarios sanos. Se realizó un estudio en seres humanos de balance de masa en individuos sanos, el cual demostró que cobimetinib es ampliamente metabolizado y excretado por las heces. La fracción absorbida fue de ~88%, indicando absorción elevada y metabolismo de primer paso.

La farmacocinética de cobimetinib no se modifica cuando este fármaco se administra en estado posprandial (luego de una comida rica en grasas) en comparación con la ingesta en ayunas en voluntarios sanos. Dado que los alimentos no alteran la farmacocinética de cobimetinib, Cotellic puede administrarse con o sin ellos.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 12.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1316



Distribución

Cobimetinib se une en un 94,8% a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. No se observó ninguna unión preferente a los hematíes en seres humanos (cociente sangre/plasma 0,93).

El volumen de distribución fue de 1.050 litros en individuos sanos a los que se administró una dosis intravenosa de 2 mg. En pacientes con cáncer el volumen de distribución aparente fue de 806 litros, según lo indicado por el análisis de farmacocinética poblacional.

Cobimetinib es un sustrato de P-gp *in vitro*. Se desconoce el transporte a través de la barrera hemato-encefálica.

Biotransformación

La oxidación mediante CYP3A y la glucuronidación mediante UGT2B7 parecen ser las rutas metabólicas principales de cobimetinib. Cobimetinib es la fracción predominante en el plasma. No se observaron metabolitos oxidativos superiores al 10% de la radiactividad circulante total, ni metabolitos humanos específicos en el plasma. El fármaco inalterado en las heces y en la orina representó el 6,6% y el 1,6% de la dosis administrada, respectivamente, indicando que cobimetinib es principalmente metabolizado y tiene una eliminación renal mínima. *In vitro* los datos muestran que cobimetinib no es un inhibidor de OAT1, OAT3 u OCT2.

Eliminación

Cobimetinib y sus metabolitos se caracterizaron en un estudio de balance de masa en sujetos sanos. Como promedio, se recuperó el 94% de la dosis en un plazo de 17 días. Cobimetinib en gran parte se metabolizó y se eliminó en forma de heces; no hubo un único metabolito predominante.

Después de la administración intravenosa de una dosis de 2 mg de cobimetinib, el clearance plasmático promedio fue de 10,7 litros/hora. La mediana del clearance aparente luego de la administración oral de 60 mg en pacientes con cáncer fue de 13,8 litros/hora.

El promedio de la vida media de eliminación después de la administración oral de cobimetinib fue de 43,6 horas (rango: 23,1 a 69,6 horas). En consecuencia, cobimetinib puede tardar hasta 2 semanas después de interrumpir el tratamiento en eliminarse completamente de la circulación sistémica.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 12.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Farmacocinética en poblaciones especiales

Según lo indicado por un análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la raza, el origen étnico, el estado funcional ECOG basal y la insuficiencia renal leve y moderada no alteraron la farmacocinética de cobimetinib. Se identificaron la edad y el peso corporal basal como covariables estadísticamente significativas con respecto al clearance y el volumen de distribución de cobimetinib, respectivamente. Sin embargo, el análisis de sensibilidad sugiere que ninguna de estas dos covariables tuvo un impacto clínicamente significativo en la exposición en el estado estacionario.

Sexo

El sexo carece de efectos sobre la exposición a cobimetinib, según lo indicado por un análisis de farmacocinética poblacional realizado en 210 mujeres y 277 hombres.

Pacientes de edad avanzada

La edad no afecta la exposición a cobimetinib, de acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional llevado a cabo en 133 pacientes con 65 años de edad o mayores.

Pacientes con insuficiencia renal

Basado en los datos preclínicos y el estudio de balance de masa en seres humanos, cobimetinib es principalmente metabolizado, con excreción renal mínima. No se ha conducido ningún estudio formal de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.

Un análisis de farmacocinética poblacional que utilizó datos de 151 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr], 60 a menos de 90 ml/min), 48 con insuficiencia renal moderada (ClCr, 30 a menos de 60 ml/min) y 286 con función renal normal (ClCr, igual o superior a 90 ml/min), demostró que el ClCr no tuvo influencia significativa en la exposición a cobimetinib.

La insuficiencia renal de leve a moderada no influye en la exposición a cobimetinib según lo indicado por el análisis farmacocinético poblacional. Dado que los datos existentes son limitados, no es posible determinar la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de cobimetinib en 6 sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), 6 con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), 6 con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) y en 10 sujetos sanos. Las exposiciones sistémicas totales de cobimetinib después de una única dosis fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada en comparación con los sujetos sanos, mientras que los que padecían insuficiencia hepática grave tuvieron exposiciones totales a cobimetinib inferiores (proporción de media geométrica $AUC_{0-\infty}$ 0.69 en comparación con sujetos sanos) que no se consideran clínicamente significativas. Las exposiciones de cobimetinib no ligado fueron semejantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y leve en comparación con la de los que tenían función hepática normal, mientras que aquéllos con insuficiencia hepática grave tuvieron aproximadamente exposiciones dos veces más altas (véase Posología y formas de administración). Por lo tanto, no se recomienda un ajuste de la dosis cuando se administra Cotellic a pacientes con insuficiencia hepática (véase Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.936.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio para investigar la farmacocinética de cobimetinib en esta población.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con cobimetinib. Los ensayos de genotoxicidad estándares realizados con cobimetinib dieron resultado negativo.

No se ha efectuado ningún estudio de fertilidad específico en animales con cobimetinib. En los ensayos de toxicología en dosis repetidas, se observaron cambios degenerativos en los tejidos reproductores, incluyendo aumento de la apoptosis/necrosis de los cuerpos lúteos y las vesículas seminales, células epiteliales epididimarias y vaginales en ratas, y células epiteliales epididimarias en perros. Se desconoce su importancia clínica.

Cuando se administró a ratas preñadas, cobimetinib causó mortalidad embrionaria y malformaciones fetales de los grandes vasos y del cráneo en exposiciones sistémicas similares a la exposición en seres humanos con la dosis recomendada.

No se ha evaluado la seguridad cardiovascular de cobimetinib en combinación con vemurafenib *in vivo*. *In vitro*, cobimetinib produjo una inhibición moderada del canal del ion hERG ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), lo cual es aproximadamente 18 veces superior a las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) alcanzadas con la dosis de 60 mg (C_{max} del fármaco no ligado = 14 ng/ml [0,03 μM]).

Los estudios de toxicidad en ratas y perros identificaron, en general, cambios degenerativos reversibles en la médula ósea, el tracto gastrointestinal, la piel, el timo, la glándula suprarrenal, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, los riñones, el corazón, los ovarios y la vagina, en exposiciones plasmáticas inferiores a los niveles clínicos eficaces. Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen ulceraciones cutáneas, exudados superficiales y acantosis en ratas e inflamación activa crónica y degeneración del esófago asociada con grados variables de gastroenteropatía en perros.

En un estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratas jóvenes, las exposiciones sistémicas a cobimetinib fueron de 2 a 11 veces superiores a los 10 días después de nacer que a los 38 días, cuando las exposiciones fueron similares a las de las ratas adultas. En las ratas jóvenes, la administración de cobimetinib dio lugar a cambios semejantes a los vistos en los estudios de toxicidad pivotales en ratas adultas, incluyendo modificaciones degenerativas reversibles en el timo y el hígado, disminución del peso de la tiroides/paratiroides y del bazo, aumento del fósforo, la bilirrubina y la masa sanguínea de glóbulos rojos, y descenso de los triglicéridos. En animales jóvenes se produjo una mortalidad con una dosis (3 mg/kg) que no generó ningún deceso en animales adultos.

Los estudios preclínicos no muestran otros riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Posología y formas de administración

General

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

Antes de comenzar este tratamiento, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado con una prueba validada (*véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Posología

La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) una vez por día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis consiste en tres comprimidos de 20 mg (60 mg) y se deben tomar una vez por día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: período de tratamiento); seguidos de un descanso de 7 días (días 22 a 28: pausa del tratamiento). Cada ciclo siguiente del tratamiento con Cotellic se debería iniciar después de que haya terminado el descanso de 7 días sin tratamiento.

Para información sobre la posología de vemurafenib, consulte el Prospecto Información para Profesionales.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable (*véase la Tabla 2*).

Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde hasta un máximo de 12 horas previas a la siguiente dosis, para mantener la pauta de administración una vez por día.

Vómitos

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

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



-13167

Modificaciones generales de la dosis

La decisión de reducir o no la dosis de uno o ambos tratamientos deberá basarse en la evaluación realizada por el prescriptor de la seguridad o la tolerabilidad individual del paciente. La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de vemurafenib.

Si se omiten dosis por motivos de toxicidad, estas dosis no deberán sustituirse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse con posterioridad.

A continuación la Tabla 2 proporciona una recomendación general para la modificación de la dosis de Cotellic.

Tabla 2. Recomendaciones para la modificación de la dosis de Cotellic.

Grados (CTC-Reacción adversa)*	Posología recomendada de Cotellic
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Sin reducción de la dosis. Mantener Cotellic a una dosis de 60 mg una vez por día (3 comprimidos).
Grado 2 (intolerable) o Grados 3/4	
1ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un Grado \leq 1, reiniciarlo con 40 mg una vez por día (2 comprimidos).
2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un Grado \leq 1, reiniciarlo con 20 mg una vez por día (1 comprimido).
3ª aparición	Considerar la interrupción permanente.

* La intensidad de las reacciones adversas clínicas se clasifican según los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas v. 4.0 (CTC-AE).

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis para reacciones adversas especificadas

Hemorragia

Eventos Grado 4 o hemorragia cerebral (todos los grados):

Interrumpir el tratamiento con Cotellic. Discontinuar permanentemente Cotellic por eventos de hemorragia atribuidos al mismo.

Eventos Grado 3:

Interrumpir el tratamiento con Cotellic. No hay datos sobre la eficacia de la modificación de la dosis de Cotellic por eventos de hemorragia. Debe aplicarse el criterio clínico al considerar reiniciar el tratamiento con Cotellic. Si está clínicamente indicado, la administración de vemurafenib puede continuarse cuando se interrumpe el tratamiento con Cotellic.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

12

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA



13167

Disfunción ventricular izquierda

Deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Cotellic en el caso de que los síntomas cardíacos se atribuyan a este medicamento y estos no mejoran después de la interrupción temporal del fármaco.

Tabla 3. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis de Cotellic en pacientes con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial.

Paciente	Valor de FEVI	Recomendaciones sobre la modificación de la dosis de Cotellic	Valor de FEVI después de la pausa en el tratamiento	Dosis diaria recomendada de Cotellic
Asintomático	≥50% (o 40%-49% y disminución total <10% con respecto al valor inicial)	Continuar con la dosis actual	No <u>corresponde</u>	No <u>corresponde</u>
	<40% (o 40%-49% y disminución total ≥10% con respecto al valor inicial)	Interrumpir el tratamiento durante 2 semanas	Disminución total <10% con respecto al valor inicial	1ª aparición: 40 mg
				2ª aparición: 20 mg
				3ª aparición: interrupción permanente
<40% (o disminución total ≥10% con respecto al valor inicial)	Interrupción permanente			
Sintomático	No corresponde	Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas	Asintomático y disminución total <10% con respecto al valor inicial	1ª aparición: 40 mg
				2ª aparición: 20 mg
				3ª aparición: interrupción permanente
			Asintomático y <40% (o disminución total ≥10% con respecto al valor inicial)	Interrupción permanente
Sintomático independientemente de la FEVI	Interrupción permanente			

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

13

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APOTICADA



137

El tratamiento con vemurafenib puede continuarse cuando se modifique el tratamiento con Cotellic, si está clínicamente indicado.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis de Cotellic cuando se utiliza con vemurafenib

Alteraciones analíticas hepáticas

En el caso de alteraciones analíticas hepáticas de Grados 1 y 2, se debe continuar el tratamiento con Cotellic y vemurafenib según la dosis prescrita.

Grado 3: Se debe continuar el tratamiento con Cotellic según la dosis prescrita. Se puede reducir la dosis de vemurafenib cuando resulte clínicamente adecuado (*consultar el Prospecto Información para Profesionales de vemurafenib*).

Grado 4: Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic y con vemurafenib. Si las alteraciones analíticas hepáticas mejoran hasta un Grado ≤ 1 dentro de las 4 semanas, se debe reiniciar el tratamiento con Cotellic con una dosis reducida de 20 mg y con vemurafenib a una dosis clínicamente adecuada, según su *Prospecto Información para Profesionales*.

Se debe suspender el tratamiento con Cotellic y con vemurafenib si las alteraciones analíticas hepáticas no se resuelven hasta un Grado ≤ 1 dentro de las 4 semanas o si reaparecen las alteraciones analíticas hepáticas de Grado 4 después de la mejoría inicial.

Rabdomiólisis y elevaciones de creatinina fosfoquinasa (CPK)

Rabdomiólisis o elevaciones de CPK sintomáticas:

Interrupción del tratamiento con Cotellic. Si la gravedad mejora por lo menos un grado dentro de las 4 semanas, reinicie Cotellic a una dosis reducida de 20 mg, de estar clínicamente indicado. La dosificación de vemurafenib se puede continuar si se modifica el tratamiento con Cotellic, de estar clínicamente indicado.

Si la rabdomiólisis o las elevaciones de CPK sintomáticas no mejoran dentro de las 4 semanas, suspender en forma permanente el tratamiento con Cotellic.

Elevaciones de CPK asintomáticas:

Grado ≤ 3 : No se debe modificar ni suspender la dosis de Cotellic para controlar elevaciones de CPK asintomáticas Grado ≤ 3 (véase *Reacciones adversas*).

Grado 4: Interrupción del tratamiento con Cotellic. Si mejora a Grado ≤ 3 dentro de las 4 semanas, reinicie Cotellic a una dosis reducida de 20 mg, si está clínicamente indicado. La dosificación de vemurafenib se puede continuar si se modifica el tratamiento con Cotellic, si está clínicamente indicado. Si los niveles elevados de CPK no mejoran al Grado ≤ 3 en las 4 semanas después de la interrupción de dosis, suspender en forma permanente el tratamiento con Cotellic.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
'APODERADA'



13167

Fotosensibilidad

Se debe controlar la fotosensibilidad de Grado ≤ 2 (tolerable) con cuidados complementarios.

Fotosensibilidad de Grado 2 (intolerable) o de Grado ≥ 3 : Se interrumpirá el tratamiento con Cotellic y vemurafenib hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 . El tratamiento puede reiniciarse sin modificar la dosis de Cotellic y deberá reducirse la dosis de vemurafenib según resulte clínicamente adecuado (*consultar el Prospecto Información para Profesionales de vemurafenib*).

Erupción

Se pueden producir casos de erupciones debidas tanto al tratamiento con Cotellic como a vemurafenib. Se puede interrumpir y/o reducir temporalmente la dosis de Cotellic y/o vemurafenib cuando esté clínicamente indicado. Además, en caso de:

Una erupción de Grado ≤ 2 (tolerable), deberá tratarse con cuidados complementarios. Se puede continuar la administración de la dosis de Cotellic sin modificaciones.

Una erupción acneiforme de Grado 2 (intolerable) o de Grado ≥ 3 : Se deben seguir las recomendaciones generales de las modificaciones de dosis de Cotellic que figuran en la Tabla 2. Se puede continuar la administración de la dosis de vemurafenib cuando se modifique el tratamiento con Cotellic, si está clínicamente indicado.

Erupción no acneiforme o maculopapular de Grado 2 (intolerable) o Grado ≥ 3 : Se puede continuar sin modificaciones la administración de la dosis de Cotellic si está clínicamente indicado. La dosis de vemurafenib se puede interrumpir y/o reducir temporalmente, para mayor información *consultar su Prospecto Información para Profesionales*.

Prolongación del intervalo QT

Si durante el tratamiento el intervalo QTc es superior a 500 ms, por favor consulte el Prospecto Información para Profesionales (*Posología y formas de administración*) para modificar la dosis de vemurafenib. No se requiere modificar la dosis de Cotellic cuando se toma en combinación con vemurafenib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de la dosis de Cotellic en los pacientes con 65 años de edad o mayores.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cotellic en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



- 13167

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, según los resultados obtenidos en un análisis de farmacocinética poblacional (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Se dispone de pocos datos sobre Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que no se puede descartar algún efecto. Cotellic se debe utilizar con precaución en pacientes con esta patología.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se aconseja ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave podrían presentar concentraciones plasmáticas elevadas de cobimetinib no ligado en comparación con las de aquellos con una función hepática normal (*véase Características Farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Se pueden producir alteraciones analíticas hepáticas cuando se usa Cotellic, por lo que se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado (*véase Precauciones y advertencias*).

Pacientes no caucásicos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cotellic en pacientes no caucásicos.

Formas de administración

Cotellic es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben ingerir enteros con agua. Se pueden tomar con o sin alimentos.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Antes de tomar Cotellic en combinación con vemurafenib, se debe haber confirmado por una prueba validada que los pacientes tienen un tumor con una mutación BRAF V600 positiva.

Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes que han progresado con un inhibidor de BRAF

Existen pocos datos de pacientes tratados con Cotellic más vemurafenib que han progresado luego de un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Esta información muestra que la eficacia de la combinación será menor en estos pacientes (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Por lo tanto, se deben considerar otras opciones terapéuticas antes de administrar la asociación a esta población tratada previamente con un inhibidor de BRAF. No se ha establecido la secuencia de tratamiento luego de la progresión con una terapia inhibidora de BRAF.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



- 13167

Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales

La seguridad y eficacia de la combinación de Cotellic y vemurafenib no se ha evaluado en pacientes con melanoma BRAF V600 positivo con metástasis en el cerebro. De hecho, se desconoce la actividad intracraneal de cobimetinib (*véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

Hemorragia

Pueden ocurrir hemorragias con Cotellic, incluyendo hemorragias mayores definidas como sintomáticas en un área crítica u órgano (*véase Reacciones adversas*).

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales de sangrado, tales como las metástasis cerebrales, y/o en aquéllos que utilizan medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia (incluyendo antiagregantes o anticoagulantes).

Por favor referirse a la sección *Posología y formas de administración* para el manejo de la hemorragia.

Retinopatía serosa

Se ha observado retinopatía serosa (acumulación de fluidos en las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de MEK, incluido Cotellic (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de los casos se informaron como coriorretinopatía o desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de un mes (rango de 0-9 meses). La mayoría de los eventos observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar Grado I asintomático, después de la interrupción o reducción de la dosis.

En cada visita los pacientes deben ser evaluados por si aparecen nuevos síntomas de alteraciones visuales o empeoramiento de los mismos. Se recomienda un examen oftalmológico si se identifican nuevos síntomas de estos trastornos o empeoramiento de los mismos. Si se diagnostica retinopatía serosa, el tratamiento con Cotellic deberá suspenderse hasta que los síntomas visuales mejoren hasta Grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede abordarse con la reducción de la dosis, la interrupción temporal o la suspensión definitiva del tratamiento (*véase Posología y formas de administración*).

Disfunción ventricular izquierda

Se informó una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes tratados con Cotellic (*véase Reacciones adversas*). La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos fue de 4 meses (intervalo 1-13 meses).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

-13167



Deberá evaluarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con el objeto de establecer los valores iniciales, después del primer mes y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto de su valor inicial puede abordarse con la reducción de la dosis, la interrupción temporal o la suspensión definitiva del tratamiento (*véase Posología y formas de administración*).

A todos los pacientes que reinicien el tratamiento con una reducción de la dosis de Cotellic se les deberán realizar mediciones de FEVI después de aproximadamente 2, 4, 10 y 16 semanas, y posteriormente, cuando esté indicado clínicamente.

No se han estudiado los pacientes con FEVI basal ya sea por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) o por debajo del 50%.

Alteraciones analíticas hepáticas

Se pueden producir alteraciones analíticas hepáticas cuando se utiliza Cotellic en combinación con vemurafenib y con el uso de vemurafenib en monoterapia (*consultar el Prospecto Información para Profesionales de vemurafenib*).

En pacientes tratados con Cotellic más vemurafenib se observaron alteraciones analíticas hepáticas, específicamente incrementos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (FAL) (*véase Reacciones adversas*).

Monitorizar los valores de las alteraciones de la función hepática mediante pruebas analíticas hepáticas antes de iniciar el tratamiento combinado, y mensualmente durante el tratamiento, o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente (*véase Posología y formas de administración*).

Las alteraciones analíticas hepáticas de Grado 3 se deben controlar mediante la interrupción del tratamiento con vemurafenib o la reducción de la dosis. Controlar las alteraciones analíticas hepáticas de Grado 4, con la disminución de la dosis, la interrupción temporal o la discontinuación del tratamiento tanto de Cotellic como de vemurafenib (*véase Posología y formas de administración*).

Rabdomiólisis y elevaciones de la CPK

La rabdomiólisis se ha reportado en pacientes que recibieron Cotellic (*véase Reacciones adversas*).

Interrumpir el tratamiento con Cotellic si se diagnostica rabdomiólisis, y monitorizar los niveles de CPK y otros síntomas hasta su resolución. Dependiendo de la severidad de la rabdomiólisis, puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento (*véase Reacciones adversas*).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

18

=13167



Las elevaciones de CPK Grados 3 y 4, incluyendo el aumento asintomático respecto del valor basal, también se produjeron en pacientes que recibieron Cotellic con vemurafenib en ensayos clínicos (véase Reacciones adversas). La mediana del tiempo hasta la primera aparición de elevaciones de CPK grados 3 o 4 fue de 16 días (rango: 11 días a 10 meses); el tiempo medio para completar la resolución fue de 16 días (rango: 2 días a 15 meses).

La CPK sérica y los niveles de creatinina deben medirse antes de iniciar el tratamiento, para fijar valores de referencia, y luego monitorizados mensualmente durante el tratamiento, o como esté clínicamente indicado. Si se eleva la CPK sérica, verificar si hay signos y síntomas de rabdomiólisis u otras causas. Dependiendo de la severidad de los síntomas o de la elevación de la CPK, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento (véase Posología y formas de administración).

Diarrea

Se han notificado casos de diarrea de Grado ≥ 3 y diarrea grave en pacientes tratados con Cotellic. La diarrea se debe controlar con agentes antidiarreicos y cuidados complementarios. Para la diarrea de Grado ≥ 3 producida a pesar de los cuidados complementarios, se debe suspender el tratamiento con Cotellic y vemurafenib hasta que mejore a Grado ≤ 1 . Si reaparece la diarrea de Grado ≥ 3 , se debe reducir la dosis de Cotellic y vemurafenib (véase Posología y formas de administración).

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia congénita de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa deben consultar con su médico y determinar si los beneficios superan a los riesgos en cada caso particular.

Interacciones fármaco-fármaco: inhibidores de CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 durante el tratamiento con Cotellic. Se debe tener precaución si se coadministra un inhibidor moderado de CYP3A4 con Cotellic. Si es inevitable el uso simultáneo de inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por su seguridad y aplicar modificaciones de dosis si está clínicamente indicado (véase Posología y formas de administración).

Prolongación del intervalo QT

Si durante el tratamiento el intervalo QT es superior a 500 ms, por favor consulte la información sobre Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias del Prospecto Información para Profesionales de vemurafenib.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

19

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.996.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cotellic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado casos de trastornos visuales en algunos pacientes tratados con cobimetinib durante los ensayos clínicos (*véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas*). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan alteraciones visuales o algún otro efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que utilicen dos métodos anticonceptivos eficaces, como el preservativo u otro método de barrera (con espermicida, si es posible) durante el tratamiento con Cotellic y durante al menos tres meses después de la suspensión del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Cotellic en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado casos de embriofetalidad y malformaciones fetales de los grandes vasos y del cráneo (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). No se debe usar Cotellic durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y luego de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y del riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Cotellic se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario suspender el amamantamiento o la administración de Cotellic, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y las ventajas del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos para cobimetinib. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce su importancia clínica.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre cobimetinib



Inhibidores de CYP3A

Cobimetinib es metabolizado por CYP3A y el ABC de cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que cobimetinib es un sustrato sensible de CYP3A, la magnitud de interacción en los pacientes podría ser potencialmente menor. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de inductores e inhibidores potentes del CYP3A. Se debe tener precaución cuando se administra cobimetinib junto con inductores e inhibidores moderados del CYP3A.

Agentes reductores de ácido

La farmacocinética de Cobimetinib no se altera por la coadministración de un inhibidor de la bomba de protones. Cobimetinib se administró en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en sujetos sanos para determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Por lo tanto, las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción de cobimetinib.

Inhibidores potentes de CYP3A (véase Precauciones y advertencias)

Evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A durante el tratamiento con cobimetinib. Entre los inhibidores potentes de CYP3A se incluyen, pero no se limitan sólo a estos, ritonavir, cobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol, nefazodona y jugo de pomelo. Si es inevitable la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por su seguridad. Para el empleo de inhibidores potentes de CYP3A durante un corto período de tiempo (7 días o menos), se debe considerar la interrupción del tratamiento de cobimetinib durante el tiempo del uso del inhibidor.

Inhibidores moderados de CYP3A4 (véase Precauciones y advertencias)

Se debe tener precaución si cobimetinib se coadministra con un inhibidor moderado de CYP3A. Entre los inhibidores moderados de CYP3A4 se incluyen, pero no se limitan sólo a estos, amiodarona, eritromicina, fluconazol, miconazol, diltiazem, verapamilo, delavirdina, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Cuando cobimetinib se administra junto con un inhibidor moderado de CYP3A, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por su seguridad.

Inhibidores leves de CYP3A

Cobimetinib puede ser coadministrado con inhibidores leves de CYP3A sin ningún ajuste de dosis.



Inductores de CYP3A

La coadministración de cobimetinib con un inductor potente de CYP3A no se ha evaluado en ningún estudio clínico. Sin embargo, es probable que se produzca una reducción en la exposición a cobimetinib. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados y potentes de CYP3A por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenitoína y la hierba de San Juan. Se deben considerar agentes alternativos sin inducción de CYP3A o con una inducción mínima. Dado que es probable que las concentraciones de cobimetinib se reduzcan significativamente cuando se coadministre con inductores de la CYP3A de moderados a potentes, se puede ver comprometida la eficacia en el paciente.

Inhibidores de la glicoproteína-P

Cobimetinib es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp). La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, como la ciclosporina y el verapamilo, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cobimetinib.

Efectos de cobimetinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A y CYP2D6

Los datos *in vitro* indican que cobimetinib es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Un estudio de interacción entre medicamentos (DDI) en pacientes con cáncer reveló que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) y dextrometorfano (un sustrato sensible de CYP2D6) no se alteraron en presencia de cobimetinib. Por lo tanto, cobimetinib puede coadministrarse con medicamentos que son sustratos de CYP3A y CYP2D6.

Sustratos de CYP1A2

In vitro, cobimetinib es un inductor potente de CYP1A2 y, por lo tanto, podría reducir la exposición de sustratos de esta enzima (por ejemplo, teofilina). No se han llevado a cabo estudios clínicos de interacción entre medicamentos para evaluar la relevancia clínica de este hallazgo.

Sustratos de la PRCM

In vitro, cobimetinib es un inhibidor moderado de la PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama). No se han llevado a cabo estudios clínicos de interacción entre medicamentos para evaluar este hallazgo, y no se puede descartar una inhibición clínicamente relevante de la PRCM a nivel intestinal.

Los estudios *in vitro* muestran también que cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 15.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Otros agentes anticancerígenos

Vemurafenib

167

No se dispone de evidencia que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre cobimetinib y vemurafenib en pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y, por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis.

Efectos de cobimetinib en los sistemas transportadores de fármacos

Estudios *in vitro* demuestran que cobimetinib no es un sustrato de los transportadores hepáticos OATP1B1, OATP1B3 y OCT1. No obstante, cobimetinib inhibe débilmente estos transportadores. No se ha investigado la importancia clínica de estas investigaciones.

Cobimetinib no es un inhibidor de la P-gp, OAT1, OAT3 u OCT2. Es poco probable que cobimetinib altere la absorción hepática o la excreción renal de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio GO28141 se evaluó en 247 pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 la seguridad de Cotellic en combinación con vemurafenib. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento adverso de Grado ≥ 3 fue de 0,6 meses en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib frente a los 0,8 meses del grupo tratado con placebo más vemurafenib.

En el estudio NO25395 también se evaluó la seguridad de Cotellic en combinación con vemurafenib en 129 pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600. El perfil de seguridad de este estudio concordó con el observado en el estudio GO28141.

En el estudio GO28141, las reacciones adversas más comunes (20%) que se observaron con una frecuencia mayor en el grupo de Cotellic más vemurafenib fueron diarrea, rash, náuseas, fiebre, reacción de fotosensibilidad, aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, incremento en sangre de creatinina fosfoquinasa y vómitos. Las reacciones adversas más comunes (20%) que se verificaron con una frecuencia mayor en el grupo de placebo más vemurafenib fueron artralgia, alopecia e hiperqueratosis. La fatiga se registró en ambos grupos de manera similar.

Para una descripción completa de todas las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con vemurafenib, consultar su Prospecto Información para Profesionales.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

23

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



41316

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) se basan en los resultados de un estudio de Fase III (GO28141), multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de Cotellic en combinación con vemurafenib en comparación con vemurafenib en monoterapia en pacientes con mutación BRAF V600 positiva que no habían sido previamente tratados y que padecían melanoma no resecable localmente avanzado (estadio IIIc) o melanoma metastásico (estadio IV).

Las frecuencias de las reacciones adversas (RAM) se basan en los análisis de seguridad de los pacientes tratados con cobimetinib mas vemurafenib con una mediana de seguimiento de 11,2 meses (fecha de corte de datos 19 de septiembre de 2014).

Las reacciones adversas (RAM) que fueron notificadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, frecuencia y grado de gravedad. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

La Tabla 4 resume las reacciones adversas relacionadas con el uso de Cotellic. Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad y se informaron de acuerdo con NCI-CTCAE versión 4.0 (Criterios Comunes de Toxicidad) para evaluar la toxicidad en el estudio GO28141.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



-13167

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib en el estudio GO28141^A.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</i>		Carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas cutáneo**, queratoacantoma**
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperglucemia
<i>Trastornos oculares</i>	Retinopatía serosa ^a <u>Visión borrosa</u>	<u>Alteración visual</u>
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión, hemorragia*	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Neumonitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, náuseas, vómitos	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Fotosensibilidad ^b , erupción, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, hiperqueratosis**	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fiebre <u>Escalofríos</u>	
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumentos en sangre de CFQ, ALT, AST, GGT y FAL	Disminución de la fracción de eyección, aumento de la bilirrubina en sangre

^A Fecha corte de datos 19 de septiembre de 2014.

* Véase Hemorragia en "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

** Véase Carcinoma cutáneo de células escamosas, queratoacantoma e hiperqueratosis en "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

^a Incluye casos de coriorretinopatía y desprendimiento de retina indicativos de retinopatía serosa (véase Precauciones y advertencias).

^b Cifra combinada, incluye informes de reacción de fotosensibilidad, quemaduras solares, dermatitis solar, elastosis actínica.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

25

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas

4316

Hemorragia

Los episodios de sangrado se han registrado con mayor frecuencia en el grupo de Cotellic más vemurafenib que en el de placebo más vemurafenib (todos los tipos y Grados: 13% frente a 7%). En el grupo de Cotellic más vemurafenib se observaron frecuencias mayores de hemorragia cerebral (1% frente a 0%), hemorragia del tracto gastrointestinal (4% frente a 1%), hemorragia en el sistema reproductor (2% frente a $\leq 1\%$) y hematuria (3% frente a 1%).

La mayoría de los eventos no fueron graves y de Grados 1 ó 2 (12% de los pacientes en el grupo de Cotellic más vemurafenib en comparación con el 7% de los de placebo más vemurafenib).

Un 1% de los pacientes de cada brazo sufrió casos de Grados 3-4 (véase Precauciones y advertencias).

La mediana de tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 4,4 meses (rango de 0,0 a 12,7 meses) en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib.

La mayoría de los eventos se resolvieron o fueron resueltos sin cambios en la dosis Cotellic.

Fotosensibilidad

Se observó fotosensibilidad con mayor frecuencia en el grupo de Cotellic más vemurafenib que en el de placebo más vemurafenib (47% frente a 35%). La mayoría de los eventos fueron de Grados 1 ó 2, mientras que los de Grado ≥ 3 ocurrieron en el 4% de los pacientes en el grupo de Cotellic más vemurafenib en comparación con el 0% en el de placebo más vemurafenib.

No se apreció ninguna tendencia en lo relativo al tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de Grado ≥ 3 . Los eventos adversos de fotosensibilidad de Grado ≥ 3 en el grupo de Cotellic más vemurafenib fueron tratados con medicación tópica primaria junto con la interrupción de las dosis tanto de Cotellic como de vemurafenib (véase Posología y formas de administración).

No se verificó indicio alguno de fototoxicidad con el empleo del cobimetinib en monoterapia.

Carcinoma de células escamosas cutáneo, queratoacantoma e hiperqueratosis

Se han informado casos de carcinoma de células escamosas cutáneo con menor frecuencia en el grupo de Cotellic más vemurafenib en comparación con el grupo de placebo más vemurafenib (todos los Grados: 3% frente a 13%). Se informaron casos de queratoacantoma con una frecuencia inferior en el grupo de Cotellic más vemurafenib en comparación con el de placebo más vemurafenib (todos los Grados: 2% frente a 9%). Los casos de hiperqueratosis se registraron con una frecuencia inferior en el grupo de Cotellic más vemurafenib en comparación con el de placebo más vemurafenib (todos los Grados: 11% frente a 30%).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

26

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Retinopatía serosa

Se han comunicado casos de retinopatía serosa en pacientes tratados con Cotellic (*véase Precauciones y advertencias*). Para pacientes que notifican trastornos visuales nuevos o empeoramiento de los mismos, se recomienda un examen oftalmológico. La retinopatía serosa se puede controlar mediante la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (*véase Posología y formas de administración, Tabla 2*).

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con respecto al inicio en pacientes tratados con Cotellic (*véase Precauciones y advertencias*). Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar la administración del fármaco para establecer los valores de referencia, y posteriormente, después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté clínicamente indicado hasta la suspensión del mismo. La disminución de la FEVI con respecto al inicio se puede controlar mediante la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (*véase Posología y formas de administración*).

Alteraciones según las pruebas de laboratorio

Alteraciones analíticas hepáticas

Se han observado alteraciones analíticas hepáticas, específicamente ALT, AST y FAL, en pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib (*véase Precauciones y advertencias*).

Se deben monitorizar las pruebas analíticas hepáticas antes de iniciar el tratamiento en combinación y cada mes durante el tratamiento, o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado (*véase Posología y formas de administración*).

Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre

Se registraron aumentos asintomáticos de los niveles de CPK en sangre con mayor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib respecto del que recibió placebo más vemurafenib en el estudio GO28141 (*véase Posología y formas de administración*). Se observó un caso de rhabdomiólisis en cada grupo de tratamiento en este estudio con los consecuentes aumentos de CPK en sangre.

La Tabla 5 muestra la frecuencia de las alteraciones analíticas hepáticas medidas y el aumento de creatinina fosfoquinasa para todos los Grados y los Grados 3-4.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



1316

Tabla 5. Valores hepáticos y otros correspondientes a los análisis de laboratorio observados en el estudio de Fase III GO28141.

Cambios en los datos de laboratorio notificados	Cobimetinib + vemurafenib (N = 247) (%)		Placebo + vemurafenib (N = 246) (%)	
	Todos los Grados	Grados 3-4	Todos los Grados	Grados 3-4
Pruebas de la función hepática				
Aumento de FAL	69	7	55	3
Aumento de ALT	67	11	54	5
Aumento de AST	71	7	43	2
Aumento de GGT	62	20	59	17
Aumento de bilirrubina en sangre	33	2	43	1
Otras alteraciones analíticas				
Aumento de CPK en sangre	70	12	14	< 1

FAL = fosfatasa alcalina, ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa. GGT = gamma-glutamilttransferasa y CPK = creatinina-fosfoquinasa.

Experiencia poscomercialización

Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Rabdomiólisis</u>

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.339.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio Fase III con Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes con melanoma no resecable o metastásico (n = 257), 183 pacientes (74%) tenían 65 años de edad, 44 (18%) entre 65 y 74 años, 16 (6%) entre 75 y 84 años, y 4 (2%) 85 años o mayores. La proporción de pacientes que sufrieron reacciones adversas (RAM) fue similar en pacientes de 65 años que en aquéllos de 65 años o mayores. Los pacientes de 65 años o mayores fueron más propensos que los de 65 años a sufrir reacciones adversas graves y eventos adversos que produjeron la suspensión del tratamiento con cobimetinib.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún ensayo farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal. No se recomienda ajustar la dosis para la insuficiencia renal de leve a moderada en base a los resultados del análisis farmacocinético poblacional. Se dispone de pocos datos sobre Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave. Cotellic se debe usar con precaución en pacientes con esta patología.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase Características farmacológicas – Propiedades: Propiedades farmacocinéticas).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Cotellic® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

No existe experiencia respecto de la sobredosis en los ensayos clínicos realizados en seres humanos. En caso de sospecha de sobredosis, deberá suspender la administración de Cotellic e instaurarse un tratamiento sintomático. No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de Cotellic.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

29

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente de PVC/PVDC que contiene 21 comprimidos recubiertos.

Contenido: 63 comprimidos recubiertos (3 blisters de 21 comprimidos recubiertos).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con
22,20 mg de hemifumarato de cobimetinib
(20 mg de cobimetinib base libre)
comprimidos

envase con 63

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.061

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Acondicionado por: Roche S.p.A.
Via Morelli 2
20090 Segrate (Milán)
Italia

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Septiembre 2016.
RI + EMA + CDS: 5.0C + 6.0C.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.636.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



3167

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Cotellic® 20 mg comprimidos recubiertos
Cobimetinib
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.

Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Cotellic y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Cotellic.
3. Cómo es el tratamiento con Cotellic.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Cotellic.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES COTELLIC Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Cotellic

Cotellic es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo cobimetinib.

Para qué se utiliza Cotellic

Cotellic se utiliza para tratar pacientes adultos con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma, que se ha extendido a otras partes del cuerpo o no puede ser extraído por cirugía.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.346.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



3167

- Se usa en combinación con otro medicamento para cáncer llamado vemurafenib.
- Solamente puede utilizarse en pacientes cuyo tumor presenta un cambio (mutación) en la proteína llamada "BRAF". Esta modificación puede haber causado que el melanoma se desarrolle. Antes de empezar el tratamiento, su médico le hará una prueba para esta mutación.

Cómo funciona Cotellic

Cotellic actúa sobre una proteína llamada "MEK", que es importante para controlar el crecimiento de las células cancerosas. Cuando se utiliza Cotellic en combinación con vemurafenib (que actúa en la proteína "BRAF" cambiada), torna más lento o detiene el crecimiento de su cáncer.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR COTELLIC

No tome Cotellic

- Si es **alérgico** (hipersensible) a cobimetinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Cotellic*). Si no está seguro, consulte con su médico antes de comenzar el tratamiento con Cotellic.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de tomar Cotellic si usted padece:

- Problemas visuales.
- Trastornos cardíacos.
- Alteraciones hepáticas.
- Hemorragia.
- Rabdomiólisis y elevaciones de la CPK.


Si le ha sucedido algo de lo anteriormente mencionado, o no está seguro, consulte con su médico.

Hemorragia

Pueden ocurrir hemorragias con el tratamiento con Cotellic (véase Posibles efectos adversos).

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de sangrado y/o en aquellos que utilicen medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia (incluyendo antiagregantes o anticoagulantes).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA



13167

Problemas visuales

Cotellic puede causar problemas visuales (véase también "Problemas en la vista" en la Sección 4. Posibles efectos adversos).

Informe a su médico inmediatamente si tiene los siguientes síntomas: visión borrosa, distorsionada, parcialmente deficitaria o cualquier otro cambio en la vista durante el tratamiento. Su médico debe examinar sus ojos si experimenta algún problema visual nuevo o un empeoramiento del mismo mientras toma Cotellic.

Trastornos cardíacos

Cotellic puede reducir la cantidad de sangre que se bombea fuera del corazón (véase también "Trastornos cardíacos" en la Sección 4. Posibles efectos adversos). Su médico debe realizarle pruebas antes y durante el tratamiento con Cotellic para comprobar que su corazón puede bombear bien la sangre. Informe inmediatamente a su médico si siente su corazón acelerado, vibrante o late en forma desigual o si experimenta mareos, vahídos, dificultad para respirar, cansancio o hinchazón en las piernas.

Problemas hepáticos

Cotellic puede aumentar la cantidad de algunas enzimas hepáticas en la sangre durante el tratamiento. Su médico le realizará análisis de sangre para controlar estas cifras y comprobar si su hígado funciona bien.

Rabdomiólisis y elevaciones de la CPK

La rabdomiólisis se ha reportado en pacientes que recibieron Cotellic (véase Posibles efectos adversos).

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic si su médico le diagnostica rabdomiólisis. Su médico controlará su CPK sérica y los niveles de creatinina antes y durante el tratamiento.

Diarrea

Informe inmediatamente a su médico si tiene diarrea. La diarrea grave puede provocar la pérdida de líquidos corporales (deshidratación). Siga las instrucciones de su médico para saber qué hacer para ayudar a prevenir o tratar este síntoma.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA EL MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Cotellic en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de Cotellic en menores de 18 años.

Uso de Cotellic con otros medicamentos

Consulte con su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto también se refiere a los productos de venta libre y a los suplementos a base de hierbas. Esto es muy importante, porque Cotellic puede afectar el mecanismo de acción de otros medicamentos y, a su vez, otros fármacos pueden alterar el de Cotellic.

Informe a su médico si está recibiendo tratamiento con los siguientes medicamentos:

Medicamento o principio activo	Indicación del medicamento
Itraconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, voriconazol, rifampicina, posaconazol, fluconazol, miconazol	Para algunas infecciones fúngicas o bacterianas
Ritonavir, cobicistat, lopinavir, delavirdina, amprenavir, fosamprenavir	Para infecciones VIH
Telaprevir	Para hepatitis C
Nefazodona	Para depresión
Amioradona	Para ritmo cardíaco irregular
Diltiazem, verapamilo	Para tensión arterial elevada
Imatinib	Para cáncer
Carbamazepina, fenitoína	Para convulsiones (ataques)
Hierba de San Juan	Medicamento a base de plantas utilizado para el tratamiento de la depresión (disponible sin prescripción médica).

Uso de Cotellic con alimentos y bebidas

Evitar tomar Cotellic con jugo de pomelo, dado que éste puede aumentar la cantidad de Cotellic en su sangre.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.436.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de estarlo, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

- No se recomienda el uso de Cotellic durante el embarazo. No se han investigado los efectos de Cotellic en mujeres embarazadas, pero los estudios realizados en animales indican que puede dañar a los fetos en forma permanente o causar anomalías congénitas.
- Informe de inmediato a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento o 3 meses después de la última dosis.

Se desconoce si Cotellic se excreta en la leche materna. Si está amamantando, su médico le informará de los beneficios y los riesgos de tomar Cotellic.

Métodos anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos efectivos, como el preservativo u otro método de barrera (con espermicida, si es posible) durante el tratamiento y durante por lo menos 3 meses después de su finalización. Consulte con su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Cotellic puede alterar su capacidad para conducir o usar máquinas. Evite conducir o usar máquinas si tiene algún problema en su visión u otros trastornos que podrían afectar su capacidad, por ejemplo, si siente mareos o cansancio. Consulte con su médico si no está seguro.

Contenido de lactosa

Los comprimidos recubiertos de Cotellic contienen lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a algunos tipos de azúcar, consúltelo antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON COTELIC

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cotellic indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



13167

Cuántos comprimidos debe tomar

La dosis recomendada es de 3 comprimidos una vez por día (un total de 60 mg).

Tome los comprimidos todos los días durante 21 días (a esto se lo llama "período de tratamiento").

Pasados los 21 días, no tome ningún comprimido de Cotellic por 7 días. Durante este período de descanso de 7 días del tratamiento con Cotellic, usted debe continuar tomando vemurafenib como se lo indicó su médico. Esto resulta en un ciclo de 28 días (21+7).

Luego del período de descanso de 7 días, comience con el siguiente ciclo de tratamiento de 21 días con Cotellic.

Si usted experimenta cualquier efecto adverso, su médico puede considerar disminuir la dosis, interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente. Tome siempre Cotellic exactamente como le haya indicado su médico.

Toma del medicamento

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

Puede tomar Cotellic con o sin alimentos.

Si se producen náuseas

Si siente náuseas (es decir, si necesita vomitar) luego de tomar Cotellic, no tome otra dosis el mismo día, pero continúe normalmente con el tratamiento al día siguiente.

Si toma más Cotellic del que debe

Si toma más Cotellic del que debe, contáctese inmediatamente con un médico, lleve el envase del medicamento y este Prospecto Información para el Paciente con usted.

Si olvidó tomar Cotellic

Si olvidó tomar una dosis y faltan más de 12 horas hasta la siguiente dosis, tome la dosis que le correspondía tan pronto como lo recuerde. Tome la dosis siguiente según la pauta habitual.

Si faltan menos de 12 horas para la siguiente dosis, debe saltarse la dosis olvidada y seguir tomando Cotellic según la pauta habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.436.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Si interrumpe el tratamiento con Cotellic

Es importante que reciba Cotellic durante el tiempo de tratamiento prescrito por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

No cambie por su cuenta la dosis acordada. Informe a su médico si cree que el efecto es demasiado leve o potente.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Cotellic puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si usted los experimenta, su médico puede considerar disminuir la dosis, interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente.

Consulte también el Prospecto Información para el Paciente de vemurafenib, que se administra en combinación con cobimetinib.

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los efectos adversos que aparecen a continuación o si alguno de estos empeora durante el tratamiento.

Problemas en la vista (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

Cotellic puede causar problemas visuales. Algunas de estas alteraciones en los ojos pueden dar lugar a la "retinopatía serosa" (acumulación de líquido por debajo de la retina ocular). Los síntomas de retinopatía serosa incluyen:

- Visión borrosa.
- Visión distorsionada.
- Visión parcialmente deficiente.
- Cualquier otro cambio en la vista.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



3167

Trastornos cardíacos (*frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes*).

Cotellie puede disminuir la cantidad de sangre bombeada por el corazón. Los síntomas pueden incluir:

- Sensación de mareo.
- Sensación de desmayo.
- Sensación de falta de aire.
- Sensación de cansancio.
- Sensación de ritmo cardíaco acelerado, vibrante o si su corazón late en forma desigual.
- Hinchazón en las piernas.

Diarrea (*muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*).

Informe inmediatamente a su médico si tiene diarrea y siga sus instrucciones para saber qué hacer para ayudar a prevenir o tratar este síntoma.

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*).

- Aumento en la sensibilidad de la piel a la luz solar.
- Erupción cutánea.
- Sensación de mareo (náuseas).
- Fiebre.
- Escalofríos
- Aumento de las enzimas hepáticas (se muestra en los análisis de sangre).
- Alteraciones en los resultados de análisis de sangre relacionadas con creatinina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro, músculos y esqueleto.
- Vómitos.
- Erupción cutánea con una zona descolorida plana o bultos como acné.
- Hipertensión.
- Anemia (nivel bajo de glóbulos rojos en sangre).
- Hemorragia.
- Espesor cutáneo anormal.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



13167

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes).

- Algunos tipos de cáncer de piel, como carcinoma de células basales, carcinoma cutáneo de células escamosas y queratoacantoma.
- Deshidratación, una afección en la que su cuerpo no tiene tanto fluido como debería.
- Disminución en los niveles de fosfato y de sodio (se muestra en los análisis de sangre).
- Niveles elevados de glucemia (se muestran en los análisis de sangre).
- Aumento de un pigmento hepático llamado bilirrubina en la sangre. Los síntomas incluyen coloración amarillenta de la piel y ojos.
- Inflamación de los pulmones que puede causar dificultades respiratorias y que puede ser mortal (neumonitis).

Experiencia poscomercialización

Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rabdomiólisis

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Cotellic® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE COTELLIC

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



=13167

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Cotellic

- El principio activo es cobimetinib.
Cada comprimido recubierto contiene 22,20 mg de hemifumarato de cobimetinib (20 mg de cobimetinib base libre),
- Los demás componentes son:
Masa del núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
Cuerpo de la cubierta del comprimido:
Poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio, Macrogol/PEG 3350, talco y agua purificada (no corresponde, ya que este disolvente se elimina durante el procesamiento).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Cotellic son blancos, redondos y tienen la inscripción grabada "COB" en una de las caras. Se presenta en blíster transparente de PVC/PVDC que contiene 21 comprimidos recubiertos.

Contenido: 63 comprimidos recubiertos (3 blísteres de 21 comprimidos recubiertos).

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Septiembre 2016.

RI + EMA + CDS: 5.0C + 6.0C.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 19.139.067
APODERADA