



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-90869959-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-90869959-APN-DGA#ANMAT 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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COTELLIC / COBIMETINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, COBIMETINIB 20 mg (COBIMETINIB HEMIFUMARATO 22,2 mg); aprobado por Certificado N° 58.061.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COTELLIC / COBIMETINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, COBIMETINIB 20 mg (COBIMETINIB HEMIFUMARATO 22,2 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-53054726-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-53054848-APN-DERM#ANMAT.

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, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-90869959-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

**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 necesita saber antes de empezar a usar Cotellic
3. Cómo tomar Cotellic
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Cotellic
6. Contenido del envase e información adicional.

**1. QUÉ ES COTELIC 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.

- 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. Este cambio puede hacer que el melanoma se desarrolle.

### **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 NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR 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:

#### ***Hemorragia***

Cotellic puede producir sangrado grave, especialmente en su cerebro o estómago (ver también “Sangrado grave”, en la sección 4). Comuníquese a su médico inmediatamente si presenta algún sangrado inusual o cualquiera de estos síntomas: dolores de cabeza, mareos, sensación de debilidad, sangre en las heces o heces negras y vómitos con sangre.

### ***Problemas visuales***

Cotellic puede causar problemas visuales (*véase también “Problemas en la vista” en la Sección 4. Posibles reacciones adversas*).

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 reacciones adversas*). 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.

### ***Problemas musculares***

Cotellic puede producir elevaciones de los niveles de creatina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el músculo, corazón y cerebro. Esto puede ser un signo de daño muscular (rabdomiólisis) (*Véase “Problemas musculares” en la Posibles reacciones adversas*). Su médico le hará análisis sanguíneos para controlar esto. Comuníquese a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas: dolores musculares, espasmos musculares, debilidad u orina oscura o rojiza.

### ***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.

### ***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 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:

<b>Medicamento o principio activo</b>	<b>Indicación del medicamento</b>
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
Amiodarona	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.

### ***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 y sodio***

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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### 3. CÓMO TOMAR COTELLIC

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

#### *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.

- Luego del período de descanso de 7 días, comience con el siguiente ciclo de tratamiento de 21 días con Cotellic.
- Si usted experimenta cualquier reacción adversa, 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.
- 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.

### ***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.

## **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, Cotellic puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran. Si usted las 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.

***Sangrado grave*** (frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

Cotellic puede producir sangrado grave, especialmente en su cerebro o estómago. Dependiendo del área de sangrado, los síntomas pueden incluir:

- dolores de cabeza, mareos o debilidad.
- vómitos con sangre.
- dolor abdominal.
- heces de color rojo o negro.

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

Cotellic 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.

***Problemas musculares*** (poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

Cotellic puede aumentar el nivel de una enzima en su sangre (creatina fosfoquinasa), que se encuentra en los músculos. Esto puede ser un signo de daño muscular (rabdomiólisis). Los síntomas pueden incluir:

- dolores musculares.
- espasmos musculares y debilidad.
- orina oscura o de color rojo.

***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.

***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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Cotellic® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

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:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>  
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 desde 15°C hasta 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.

### **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).

*Fecha de última revisión:* Agosto 2022.  
*RI+EMAH0025+CDS:7.0C).*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-90869959- ROCHE - inf pacientes - Certificado N58.061

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.10 15:16:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.10 15:16:36 -03:00

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

**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:* L01EE02.

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

**Revisión Agosto 2022: FINAL.**

1

RE-2023-16502002-APN-DTD#JGM

## ***Propiedades farmacodinámicas***

### *Mecanismo de acción*

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. Por lo tanto, cobimetinib bloquea la proliferación de células inducida por la ruta de la MAPK mediante la inhibición de la señalización a nivel de MEK1/2.

En los modelos preclínicos, la combinación de cobimetinib y Vemurafenib mostró que mediante la acción simultánea sobre las proteínas BRAF V600 mutadas y las proteínas MEK en células del melanoma, la combinación de los dos productos que inhiben la reactivación de la ruta MAPK a través de MEK1/2, provoca una mayor inhibición de la señalización intracelular 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 aquellos con melanoma maligno no-cutáneo.

### *Estudio GO28141 (coBRIM)*

El estudio GO28141 es un estudio fase III, 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 reseccable localmente avanzado (estadio IIIc) o melanoma metastásico (estadio IV).

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.

Tras 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 reseccable 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 (INV) fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Las variables secundarias de eficacia incluyeron la supervivencia 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.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia del estudio GO28141 (coBRIM)

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

NE = No evaluable.

<sup>a</sup> Evaluada y confirmada por el Investigador (INV) utilizando RECIST versión 1.1.

<sup>b</sup> Análisis estratificado por región geográfica y clasificación metastásica (estadio de la enfermedad).

<sup>c</sup> Se utilizó el método de *Clopper-Pearson*.

<sup>d</sup> Se empleó el método de *Hauck-Anderson*.

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

<sup>f</sup> 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.

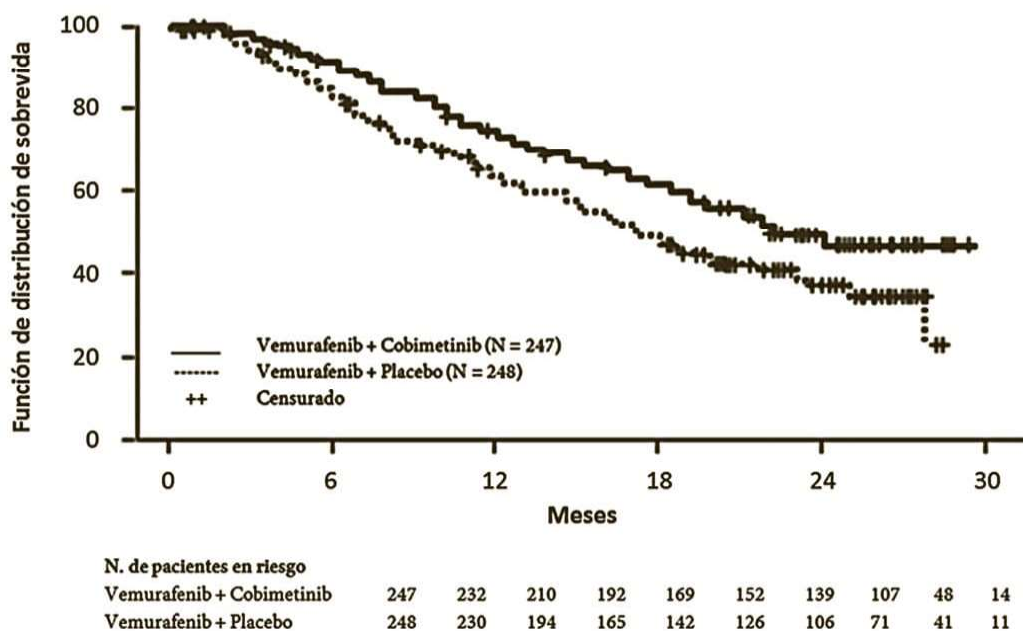
<sup>g</sup> La fecha de corte de datos para el análisis final de SG es el 28 de agosto de 2015 y la mediana del seguimiento fue de 18,5 meses.

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).

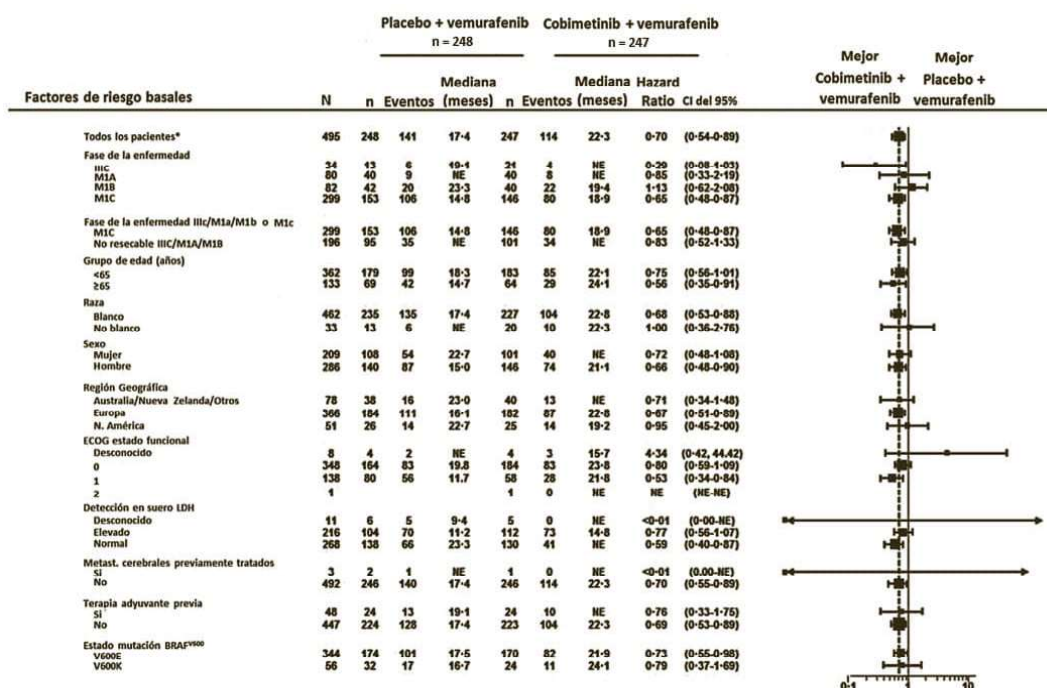
La mediana estimada para la SLP valorada por el Investigador fue de 9,9 meses para el grupo de Cotellic más vemurafenib versus 6,2 meses para el de placebo más vemurafenib. La mediana de seguimiento de pacientes fue de 14,2 meses. La mediana estimada para la SLP por el CRI fue 11,3 meses para el grupo 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)



**Figura 2.** Gráficos de *hazard ratio* de supervida 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 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  $\leq 10$  puntos de cambio con respecto al inicio).

### 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.

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*

Se llevó a cabo un estudio fase I/II de escalada de dosis, abierto, multicéntrico, en pacientes pediátricos (<18 años n= 55) para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de Cotellic. El estudio incluyó pacientes pediátricos con tumores sólidos con activación conocida o potencial de las vías RAS/RAF/MEK/ERK, para los que las terapias estándar son ineficaces o intolerantes o para los que no existe una opción terapéutica estándar. Los pacientes fueron tratados con hasta 60 mg de Cotellic orales una vez al día, los días 1-21 de cada ciclo de 28 días. Las tasas de respuesta global fueron bajas, con sólo 2 respuestas parciales (3,6%).

### *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  $T_{m\acute{a}x}$  de 2,4 horas. La media de la  $C_{m\acute{a}x}$  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.

#### *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 las heces.

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.

### ***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 basándose en el análisis farmacocinético poblacional. Se dispone de pocos datos sobre Cotellic 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 Agosto 2022: FINAL.**

9

RE-2023-16502002-APN-DTD#JGM

### *Población pediátrica*

La dosis máxima tolerada (DMT) en pacientes pediátricos con cáncer para las formulaciones en comprimidos y suspensión fue hasta 0,8 mg/kg/día y 1,0 mg/kg/día respectivamente. La media geométrica (CV%) de las exposiciones en estado estacionario en pacientes pediátricos con la MTD declarada de 1,0 mg/kg/día (formulación en suspensión) fue de  $C_{\text{máx,ss}}$  142 ng/mL (79,5%) y AUC<sub>0-24,ss</sub> 1862 ng.h/mL (87,0%), lo que es aproximadamente un 50% menor que en adultos con una dosis de 60 mg una vez al día.

### *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 ( $IC_{50} = 0,5 \mu\text{M}$  [266 ng/ml]), lo cual es aproximadamente 18 veces superior a las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) a los 60 mg que es la dosis que se comercializa ( $C_{\text{máx}}$  del fármaco no ligado = 14 ng/ml [0,03  $\mu\text{M}$ ]).

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 adrenal, 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 pivotaes 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.

## **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.

### *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**

<b>Grados (CTC-Reacción adversa) *</b>	<b>Posología recomendada de Cotellic</b>
<b>Grado 1 o Grado 2 (tolerable)</b>	Sin reducción de la dosis. Mantener Cotellic a una dosis de 60 mg una vez por día (3 comprimidos).
<b>Grado 2 (intolerable) o Grados 3/4</b>	
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:

El tratamiento con Cotellic debe ser interrumpido durante su estudio para evitar cualquier contribución potencial al episodio. 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.

*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 corresponde	No corresponde
	<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			

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

*Asesoramiento sobre la modificación de dosis para rabdomiólisis y elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CPK)*

*Rabdomiólisis o elevaciones de CPK sintomáticas:*

El tratamiento con Cotellic debe ser interrumpido. Si la rabdomiólisis o las elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CPK) no mejoran en 4 semanas, el tratamiento con Cotellic se debe suspender de manera permanente. 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. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente. La dosificación de vemurafenib se puede continuar si se modifica el tratamiento con Cotellic, de estar clínicamente indicado.

*Elevaciones de CPK asintomáticas:*

Grado 4: Interrupción del tratamiento con Cotellic. Si las elevaciones de CPK no mejoran a Grado  $\leq 3$  en 4 semanas después de la interrupción del tratamiento, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Cotellic. Si mejora a Grado  $\leq 3$  dentro de las 4 semanas, reinicie Cotellic a una dosis reducida de 20 mg, si está clínicamente indicado, debiendo controlar estrechamente al paciente. La dosificación de vemurafenib se puede continuar si se modifica el tratamiento con Cotellic, si está clínicamente indicado.

Grado  $\leq 3$ : Una vez descartada la presencia de rabdomiólisis, no se necesita modificar la dosificación de Cotellic

*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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  dentro de las 4 semanas o si reaparecen las alteraciones analíticas hepáticas de Grado 4 después de la mejoría inicial.

### *Fotosensibilidad*

Se debe controlar la fotosensibilidad de Grado  $\geq 2$  (tolerable) con cuidados complementarios.

Fotosensibilidad de Grado 2 (intolerable) o de Grado  $\leq 3$ : Se interrumpirá el tratamiento con Cotellic y vemurafenib hasta que se resuelva a Grado  $\geq 1$ . 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  $\geq 2$  (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  $\leq 3$ : 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  $\leq 3$ : 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 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 insuficiencia renal grave.

#### *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.

#### *Pacientes pediátricos*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cotellic en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones *Reacciones adversas, Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### **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.

### ***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 producirse episodios hemorrágicos, incluidos episodios hemorrágicos graves (*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 1 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  $\geq 1$ . 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 (1-13 meses).

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*).

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

### ***Interacciones fármaco-fármaco: inhibidores de CYP3A***

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A durante el tratamiento con Cotellic. Se debe tener precaución si se coadministra un inhibidor moderado de CYP3A con Cotellic. Si es inevitable el uso simultáneo de inhibidores potentes o moderados de CYP3A, 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 QTc 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*.

### ***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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### ***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/Anticoncepción***

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 embrioletalidad 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.

## **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. La magnitud de interacción en los pacientes podría ser potencialmente menor.

#### *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 CYP3A (véase Precauciones y advertencias)*

Se debe tener precaución si cobimetinib se coadministra con un inhibidor moderado de CYP3A. Entre los inhibidores moderados de CYP3A 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*

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.

#### *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.

### ***Otros agentes anticancerígenos***

#### *Vemurafenib*

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.

### ***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  $\leq 3$  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*.

### ***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.

**Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib en el estudio GO28141<sup>^</sup>**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
<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 <sup>a</sup> , Visión borrosa	Alteración visual	
<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 <sup>b</sup> , erupción, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, hiperqueratosis**		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>			Rabdomiólisis***
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fiebre, Escalofríos		
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento de CPK en sangre, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento de la Gamma Glutamyltransferasa (GGT), aumento de ALP en sangre	Disminución de la fracción de eyección, aumento de la bilirrubina en sangre	



<sup>^</sup> 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”.

<sup>a</sup> Incluye casos de coriorretinopatía y desprendimiento de retina indicativos de retinopatía serosa (véase Precauciones y advertencias).

<sup>b</sup> Cifra combinada, incluye informes de reacción de fosfosensibilidad, quemaduras solares, dermatitis solar, elastosis actínica.

## **Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas**

### *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%). La mediana de tiempo hasta el primer acontecimiento fue de 6,1 meses en el grupo de Cotellic más vemurafenib.

La mayor parte de los casos fueron de Grado 1 o 2 y no graves. La mayor parte de los casos se resolvieron sin necesidad de modificar la dosis de Cotellic. Los episodios hemorrágicos graves (incluida hemorragia intracraneal y del tracto gastrointestinal) se notificaron en la poscomercialización.

El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de terapia antiagregante o anticoagulante. Si se produce hemorragia, tratar tal como se indica clínicamente (véase Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias).

### *Rabdomiólisis*

Se notificó rabdomiólisis en la poscomercialización. Los signos y síntomas de rabdomiólisis justifican una evaluación y tratamiento clínicamente apropiados tal como se ha indicado, junto con modificación de la dosis o interrupción de Cotellic de acuerdo con la gravedad de la reacción adversa (véase Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias).

### *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 o 2, mientras que los de Grado  $\leq 3$  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  $\leq 3$ . Los eventos adversos de fotosensibilidad de Grado  $\leq 3$  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%).

### *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 rabdomiólisis 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.

**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
<i>Pruebas de la función hepática</i>				
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
<i>Otras alteraciones analíticas</i>				
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.

### ***Poblaciones especiales***

#### *Pacientes de edad avanzada*

En el estudio Fase III con Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes con melanoma no reseccable 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 aquellos 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.

#### *Población pediátrica*

La seguridad de Cotellic en niños y adolescentes no ha sido totalmente establecida. La seguridad de Cotellic fue estudiada en un estudio de escalada de dosis abierto, multicéntrico en 55 pacientes pediátricos con edades desde 2 años hasta 17 con tumor sólido. El perfil de seguridad de Cotellic en estos pacientes fue consistente con el de la población adulta. (*Véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### *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 insuficiencia renal grave.

#### *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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Cotellic® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

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:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>  
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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

### **Observaciones particulares**

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Conservar desde 15°C hasta 30° C.

#### ***Naturaleza y contenido del envase***

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

Contenido: 63 comprimidos recubiertos (3 blísteres 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)

envase con 63 comprimidos

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

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

**Acondicionado por:** Delpharm Milano S.R.L  
Via Carnevale 1  
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: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

*Fecha de última revisión: Agosto 2022.  
RI+EMAI/0025+CDS:7.0C).*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-90869959- ROCHE - Prospectos - Certificado N58.061

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.10 15:16:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.10 15:16:27 -03:00