

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cotellic 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene cobimetinib hemifumarato equivalente a 20 mg de cobimetinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 36 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, con un diámetro aproximado de 6,6 mm y con la inscripción grabada "COB" en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cotellic está indicado en combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Cotellic en combinación con vemurafenib se debe iniciar y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Antes de comenzar este tratamiento, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Posología

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

Cotellic se toma en un ciclo de 28 días. Cada dosis consiste en tres comprimidos de 20 mg (60 mg) y se deben tomar una vez al día durante 21 días seguidos (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 su ficha técnica.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Cotellic se debe continuar hasta que el paciente deje de obtener beneficios del mismo o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (ver la Tabla 1 a continuación).

Dosis olvidadas

Si se olvida tomar una dosis, puede tomarla hasta 12 horas antes de la siguiente dosis para mantener el régimen posológico de una administración al día.

Vómitos

En caso de vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no debe tomar una dosis adicional ese día y se debe continuar el tratamiento tal y como se ha prescrito al día siguiente.

Modificaciones generales de la dosis

La decisión de reducir o no la dosis de uno o ambos tratamientos se debe basar en la evaluación por parte del médico de la seguridad o 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 toxicidad, estas dosis no se deben sustituir. Una vez se ha reducido la dosis, no se debe aumentar posteriormente.

A continuación la Tabla 1 proporciona una recomendación general para la modificación de la dosis de Cotellic.

Tabla 1 Modificaciones de dosis recomendadas de Cotellic

Grado (CTC-Reacción Adversa)*	Dosis recomendada de Cotellic
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Sin reducción de la dosis. Mantener Cotellic a una dosis de 60 mg una vez al día (3 comprimidos)
Grado 2 (intolerable) o Grado 3/4	
1ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta el Grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día (2 comprimidos)
2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta el Grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 20 mg una vez al 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 v4.0 (CTC-AE)

Recomendación sobre la modificación de la dosis para hemorragia

Grado 4 o hemorragia cerebral: el tratamiento con Cotellic debe ser interrumpido. El tratamiento con Cotellic debe ser suspendido de forma permanente en el caso de episodios hemorrágicos asociados a Cotellic.

Grado 3: el tratamiento con Cotellic debe ser interrumpido durante su estudio para evitar cualquier contribución potencial al episodio. No se dispone de datos sobre la eficacia de la modificación de la dosis de Cotellic para los episodios hemorrágicos. Se debe aplicar el criterio clínico al considerar el

reinicio del tratamiento con Cotellic. Se puede continuar con la administración de vemurafenib cuando se interrumpe el tratamiento con Cotellic, si está clínicamente indicado.

Recomendación sobre la modificación de la dosis para disfunción ventricular izquierda

Se debe considerar interrumpir permanentemente el tratamiento con Cotellic si se atribuyen síntomas cardíacos a Cotellic y estos no mejoran tras una interrupción temporal.

Tabla 2 Modificaciones de las dosis recomendadas de Cotellic en pacientes con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con respecto al inicio

Paciente	Valor FEVI	Modificación de dosis recomendada de Cotellic	Valor FEVI tras pausa en el tratamiento	Dosis diaria recomendada de Cotellic
Asintomático	≥ 50% (o 40%-49% y disminución total < 10% con respecto al inicio)	Continuar con la dosis actual	N/A	N/A
	< 40% (o 40%-49% y disminución total ≥ 10% con respecto al inicio)	Interrumpir el tratamiento durante 2 semanas	Disminución total < 10% con respecto al inicio	1ª aparición: 40 mg
				2ª aparición: 20 mg
				3ª aparición: Interrupción permanente
			< 40% (o disminución total ≥ 10% con respecto al inicio)	Interrupción permanente
Sintomático	N/A	Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas	Asintomático y disminución total < 10% con respecto al inicio	1ª aparición: 40 mg
				2ª aparición: 20 mg
				3ª aparición: Interrupción permanente
			Asintomático y < 40% (o disminución total ≥ 10% con respecto al inicio)	Interrupción permanente
			Sintomático independientemente de FEVI	Interrupción permanente

N/A = No aplica

Se puede continuar el tratamiento con vemurafenib 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 sintomáticas de la CPK:

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, al menos, en un grado en 4 semanas, Cotellic puede restablecerse con una reducción de dosis de 20 mg sobre la previa, si está clínicamente indicado. Los

pacientes se deben monitorizar estrechamente. Se puede continuar con la administración de vemurafenib cuando el tratamiento con Cotellic se modifique.

Elevaciones asintomáticas de la CPK:

Grado 4: el tratamiento con Cotellic se debe interrumpir. Si las elevaciones de CPK no mejoran a Grado ≤ 3 en 4 semanas después de la interrupción del tratamiento, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Cotellic. Si CPK mejora a Grado ≤ 3 en 4 semanas, Cotellic se puede reiniciar con una reducción de dosis de 20 mg sobre la previa, si está clínicamente indicado, debiendo controlar estrechamente al paciente. Se puede continuar con la administración de vemurafenib cuando el tratamiento con Cotellic se modifique

Grado ≤ 3 : Una vez descartada la presencia de rabdomiólisis, no se necesita modificar la dosificación de Cotellic.

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

Alteraciones analíticas hepáticas

En el caso de alteraciones analíticas hepáticas de Grado 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 la ficha técnica de vemurafenib.

Grado 4: se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic y el tratamiento con vemurafenib. Si las alteraciones analíticas hepáticas mejoran hasta un Grado ≤ 1 en 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 ficha técnica.

Se debe suspender el tratamiento con Cotellic y el tratamiento con vemurafenib si las alteraciones analíticas hepáticas no se resuelven hasta un Grado ≤ 1 en 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 ≤ 2 (tolerable) con cuidados complementarios.

Fotosensibilidad de Grado 2 (intolerable) o Grado ≥ 3 : se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic y vemurafenib hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 . Se puede reiniciar el tratamiento con Cotellic sin ningún cambio en la dosis. La dosis de vemurafenib se debe reducir según resulte clínicamente adecuado, para más información, consultar su ficha técnica.

Rash

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 el caso de:

Una erupción de Grado ≤ 2 (tolerable) se debe controlar con cuidados complementarios. Se puede continuar la administración de la dosis de Cotellic sin modificaciones.

Una erupción acneiforme de Grado 2 (intolerable) o Grado ≥ 3 : se deben seguir las recomendaciones generales de las modificaciones de dosis de Cotellic que figuran en la Tabla 1. 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 administración de la dosis de vemurafenib se puede interrumpir y/o reducir temporalmente, para más información, consultar su ficha técnica.

Prolongación del intervalo QT

Si durante el tratamiento el intervalo QTc es superior a 500 ms, por favor consulte la ficha técnica de vemurafenib (sección 4.2) 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 se requiere ningún ajuste de la dosis para pacientes con edad ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada basado en un análisis farmacocinético poblacional (ver sección 5.2). 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.

Insuficiencia hepática

No se recomienda 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 los pacientes con una función hepática normal (ver sección 5.2). 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 (ver sección 4.4).

Pacientes no caucásicos

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cotellic en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de tomar Cotellic en combinación con vemurafenib, se debe haber confirmado por un test validado 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 BRAF

Existen pocos datos de pacientes en combinación de Cotellic con vemurafenib que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación será menor en estos pacientes (ver sección 5.1). Por tanto, se deben considerar otras opciones terapéuticas antes de tratar con la combinación a esta población tratada previamente con un inhibidor de BRAF. No se ha establecido la secuencia de tratamientos tras progresión con un tratamiento inhibidor de BRAF.

Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales

Datos limitados muestran que la seguridad de la combinación de Cotellic y vemurafenib en pacientes con melanoma BRAF V600 positivo con metástasis en el cerebro es consistente con el perfil de seguridad conocido de Cotellic en combinación con vemurafenib. La eficacia de Cotellic y vemurafenib en combinación en estos pacientes no ha sido evaluada. Se desconoce la actividad intracraneal de Cotellic (ver secciones 5.1 y 5.2).

Hemorragia

Pueden producirse episodios hemorrágicos, incluidos episodios hemorrágicos graves (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales de hemorragia, como las metástasis cerebrales y/o en pacientes que usan medicamentos concomitantes que incrementa el riesgo de hemorragia (incluida terapia antiagregante o anticoagulante). Para el manejo de las hemorragias ver sección 4.2.

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 (ver sección 4.8). La mayoría de los casos fueron notificados como coriorretinopatía o desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo para la aparición inicial de casos de retinopatía serosa fue de 1 mes (rango de 0-9 meses). La mayor parte de los casos observados en estudios clínicos se resolvieron, o mejoraron hasta Grado 1 asintomático, tras la interrupción o la reducción de la dosis.

En cada visita los pacientes deben ser evaluados de nuevos síntomas de alteraciones visuales o empeoramiento de los mismos. Se recomienda un examen oftalmológico si se identifican nuevos síntomas de alteraciones visuales o empeoramiento de los mismos. Si se diagnostica retinopatía serosa, se debería retirar el tratamiento con Cotellic hasta que los síntomas visuales mejoren hasta Grado ≤ 1 . La retinopatía serosa se puede controlar mediante la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver la Tabla 1 en la sección 4.2).

Disfunción ventricular izquierda

Se ha notificado una disminución de la FEVI con respecto al inicio en pacientes que reciben Cotellic (ver sección 4.8). La mediana de tiempo para la aparición inicial de los casos fue de 4 meses (1-13 meses).

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento para establecer los valores de referencia, y, posteriormente, tras el primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté clínicamente indicado hasta la suspensión del tratamiento. 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 (ver sección 4.2).

Se deben realizar mediciones de FEVI a todos los pacientes que reinicien el tratamiento con reducción de la dosis de Cotellic después de aproximadamente 2 semanas, 4 semanas, 10 semanas y 16 semanas y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

No se han estudiado pacientes con una FEVI inicial por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) ni 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 su ficha técnica).

Se han observado alteraciones analíticas hepáticas, especialmente aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) en pacientes tratados con Cotellic más vemurafenib (ver sección 4.8).

Las alteraciones de la función hepática se deben monitorizar mediante pruebas analíticas hepáticas antes de iniciar el tratamiento en combinación y cada mes durante el tratamiento, o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado (ver sección 4.2).

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 interrupción del tratamiento, reducción de la dosis o con suspensión del tratamiento tanto de Cotellic como de vemurafenib (ver sección 4.2).

Rabdomiólisis y elevaciones de la CPK

Se notificaron casos de rabdomiólisis en pacientes que recibieron Cotellic (ver sección 4.8).

Si se diagnostica rabdomiólisis, el tratamiento con Cotellic se debe interrumpir y los niveles de CPK y otros síntomas deben monitorizarse hasta su resolución. Dependiendo de la gravedad de la rabdomiólisis, se puede requerir la reducción de dosis o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Se produjeron también elevaciones de CPK de Grado 3 y 4, incluidas elevaciones asintomáticas respecto al valor basal, en pacientes que recibieron Cotellic con vemurafenib en los estudios clínicos (ver sección 4.8). La mediana de tiempo hasta la primera aparición de elevaciones de CPK de Grado 3 o 4 fue de 16 días (rango: 11 días a 10 meses); la mediana de tiempo hasta la resolución completa 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 establecer valores de referencia y posteriormente, se controlará mensualmente durante el tratamiento, o cuando esté clínicamente indicado. Si se eleva la CPK sérica, se debe comprobar la presencia de signos y síntomas de rabdomiólisis u otras causas de la misma. Dependiendo de la gravedad de los síntomas o de la elevación de CPK se puede requerir la interrupción del tratamiento, reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

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 la diarrea mejore a Grado ≤ 1 . Si reaparece la diarrea de Grado ≥ 3 , se debe reducir la dosis de Cotellic y vemurafenib (ver sección 4.2).

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 concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por su seguridad y aplicadas modificaciones de dosis si está clínicamente indicado (ver tabla 1 en la sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

Si durante el tratamiento el intervalo QTc es superior a 500 ms, por favor consulte las secciones 4.2 y 4.4 de la ficha técnica de vemurafenib.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre cobimetinib

Inhibidores de CYP3A

Cobimetinib es metabolizado por CYP3A y el AUC de cobimetinib aumentó, aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) en pacientes sanos. La magnitud de interacción en los pacientes podría ser potencialmente menor.

Inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.4)

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 zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por su seguridad. Para el uso de inhibidores potentes de CYP3A durante un corto período de tiempo (7 días o menos), hay que considerar la interrupción del tratamiento de cobimetinib durante el tiempo del uso del inhibidor.

Inhibidores moderados CYP3A (ver sección 4.4)

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 coadministra 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 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 vieron alteradas 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 este enzima, e.j. teofilina. No se han llevado a cabo estudios clínicos de interacción entre medicamentos para evaluar la relevancia clínica de este hallazgo.

Sustratos de la BCRP

In vitro, cobimetinib es un inhibidor moderado de la BCRP (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 BCRP a nivel intestinal.

Otros agentes anticancerígenos

Vemurafenib

No existe evidencia de ninguna interacción clínicamente significativa entre cobimetinib y vemurafenib en pacientes con melanoma no resecable 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 estos hallazgos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 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 hay datos relativos al uso de Cotellic en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado casos de embrioletalidad y malformaciones fetales de los grandes vasos y el cráneo (ver sección 5.3). No se debe usar Cotellic durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y tras una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y del riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos en humanos para cobimetinib. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores (ver sección 5.3). Se desconoce su relevancia clínica.

4.7 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 estudios clínicos (ver las secciones 4.4 y 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan trastornos visuales o algún otro efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Cotellic en combinación con vemurafenib en 247 pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 en el estudio GO28141. La mediana de tiempo para la aparición de los primeros acontecimientos adversos 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.

También se ha evaluado la seguridad de Cotellic en combinación con vemurafenib en 129 pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 en el estudio NO25395. El perfil de seguridad del estudio NO25395 fue coherente 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, pirexia, reacción de fotosensibilidad, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento en sangre de creatina fosfoquinasa y vómitos. Las reacciones adversas más comunes ($> 20\%$) que se observaron con una frecuencia mayor en el grupo de placebo más vemurafenib fueron artralgia, alopecia e hiperqueratosis. La fatiga se observó en ambos grupos de manera similar.

Por favor, consultar la ficha técnica de vemurafenib para una descripción completa de todas las reacciones adversas asociadas al tratamiento con vemurafenib.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) se basan en los resultados de un estudio fase III (GO28141), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la seguridad y la 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 más vemurafenib con una mediana de seguimiento de 11,2 meses (fecha corte de datos: 19 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. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia:

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 $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

La Tabla 3 recoge las reacciones adversas relacionadas con el uso de Cotellic. Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad y se notificaron de acuerdo con NCI-CTCAE v 4.0 (criterios comunes de toxicidad) para evaluar la toxicidad en el estudio GO28141.

Tabla 3 Reacciones adversas (RAs) en pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib en el estudio GO28141^

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Carcinoma de células basales, carcinoma cutáneo de células escamosas**, queratoacantoma**	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperglucemia	
Trastornos visuales	Retinopatía serosa ^a , visión borrosa	Alteración visual	
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis		

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fotosensibilidad ^b , erupción, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, hiperqueratosis**, prurito ^c , piel seca ^c		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Rabdomiólisis***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, escalofríos, edema periférico ^c		
Exploraciones complementarias	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	

[^] Fecha corte de datos: 19 Septiembre de 2014

* Consultar el párrafo Hemorragia en la sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”.

** Consultar el párrafo Carcinoma cutáneo de células escamosas, queratoacantoma e hiperqueratosis en la sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

***Por favor consulte el párrafo Rabdomiólisis en la sección de “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

^a Incluye casos de coriorretinopatía y desprendimiento de retina indicativos de retinopatía serosa (ver sección 4.4)

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

^c RA identificadas en un estudio de cobimetinib en monoterapia (ML29733; estudio realizado en EE. UU.). Sin embargo, también se notificaron RAs para la combinación de cobimetinib con vemurafenib en ensayos clínicos realizados en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

Se han notificado casos de hemorragia con mayor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib que en el grupo tratado con placebo más vemurafenib (todos los tipos y grados: 13% frente al 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 (ver secciones 4.2 y 4.4).

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 (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad con mayor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib respecto al grupo tratado con placebo más vemurafenib (47% frente al 35%). La mayor parte de los casos fueron de Grado 1 o 2, mientras que los casos de Grado ≥ 3 ocurrieron en el 4% de los pacientes del grupo tratado con Cotellic más vemurafenib frente al 0% de los pacientes del grupo tratado con placebo más vemurafenib.

No se apreciaron tendencias en el tiempo de aparición de los casos de Grado ≥ 3 . Los casos de fotosensibilidad de Grado ≥ 3 en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib se trataron con medicamentos tópicos primarios junto con interrupciones de la dosis tanto de cobimetinib como de vemurafenib (ver sección 4.2).

No se observó evidencia de fototoxicidad con Cotellic en monoterapia.

Carcinoma cutáneo de células escamosas, queratoacantoma e hiperqueratosis

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas con menor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib respecto al grupo tratado con placebo más vemurafenib (todos los grados: 3% frente al 13%). Se han notificado casos de queratoacantoma con menor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib respecto al grupo tratado con placebo más vemurafenib (todos los grados: 2% frente al 9%). Se han notificado casos de hiperqueratosis con menor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib respecto al grupo tratado con placebo más vemurafenib (todos los grados: 11% frente al 30%).

Retinopatía serosa

Se han notificado casos de retinopatía serosa en pacientes tratados con Cotellic (ver sección 4.4). 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 (ver la Tabla 1 en la sección 4.2).

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con respecto al inicio en pacientes tratados con Cotellic (ver sección 4.4). Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento para establecer los valores de referencia, y posteriormente, tras el primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté clínicamente indicado hasta la suspensión del tratamiento. 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 (ver sección 4.2).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Alteraciones analíticas hepáticas

Se han observado alteraciones analíticas hepáticas, específicamente ALT, AST y ALP, en pacientes tratados con Cotellic en combinación con vemurafenib (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.2).

Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Se observaron aumentos asintomáticos de los niveles de CPK en sangre con mayor frecuencia en el grupo tratado con Cotellic más vemurafenib respecto al grupo tratado con placebo más vemurafenib en el estudio GO28141 (ver las secciones 4.2 y 4.4). Se observó un caso de rabdomiólisis en cada grupo de tratamiento de este estudio con los consecuentes aumentos de CPK en sangre.

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

Tabla 4 Función hepática y otras pruebas analíticas observadas en el estudio fase III GO28141

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

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=247), 183 pacientes (74%) eran < 65 años, 44 pacientes (18%) tenía entre 65-74 años, 16 (6%) tenían entre 75-84 años y 4 pacientes (2%) eran ≥ 85 años. La proporción de pacientes que sufrieron reacciones adversas (RAM) fue similar en pacientes < 65 años que en pacientes ≥ 65 años. Los pacientes ≥ 65 años fueron más propensos que los pacientes < 65 años a sufrir reacciones adversas graves (RAG) y reacciones adversas 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. (ver sección 5.2).

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.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existen experiencias de sobredosis en estudios clínicos con humanos. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con cobimetinib e iniciarse cuidados complementarios. No existe ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de cobimetinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa código ATC: L01EE02

Mecanismo de acción

Cobimetinib es un inhibidor reversible, selectivo, alostérico y oral que bloquea la ruta de las proteinquinas activadas por mitógenos (MAPK) dirigiéndose a la quinasa activada por mitógenos reguladora de la señal extracelular (MEK) 1 y MEK 2, lo que provoca una inhibición de la fosforilación de la quinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) 1 y ERK 2. 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 las 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

Hay una disponibilidad de datos limitados sobre la seguridad y no hay datos sobre la eficacia de Cotellic en combinación con vemurafenib en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. No hay datos en pacientes con melanoma maligno no- cutáneo.

Estudio GO28141 (coBRIM)

El estudio GO28141 es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la seguridad y la 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).

En el estudio GO28141 solamente se incluyeron pacientes con un estado de desarrollo ECOG de 0 y 1. Se excluyeron del estudio pacientes con 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 resecable localmente avanzado o melanoma metastásico para recibir:

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

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador (INV) fue la variable primaria. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta (DdR) evaluado por el INV y la SLP evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI).

Las principales características basales incluyeron: el 58% de los pacientes eran varones, la mediana de edad era 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 era del 46,3% en el grupo tratado con cobimetinib más vemurafenib y del 43,0% en el grupo tratado con placebo más vemurafenib.

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

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Resultados de eficacia del estudio GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Placebo + vemurafenib N=248
<u>Variable primaria^{a, f}</u>		
<u>Supervivencia Libre de Progresión (SLP)</u>		
Mediana (meses) (IC del 95%)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
<u>Variables secundarias^{a, f}</u>		
<u>Supervivencia Global (SG)^g</u>		
Mediana (meses) (IC del 95%)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,70 (95% CI: 0,55; 0,90) (valor-p= 0,0050 ^e)	
<u>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</u>	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(IC del 95%) para la TRO ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%,; 56,4%)
Diferencia en TRO % (IC del 95%) ^d	19,6% (11,0; 28,3)	
<u>Mejor respuesta global</u>		
Respuesta completa	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Respuesta parcial	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Enfermedad estable	44 (17,8%)	92 (37,1%)
<u>Duración de Respuesta (DdR)</u>		
Mediana 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 (INV) utilizando RECIST v1.1

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

^c Utilizando el método Clopper-Pearson

^d Utilizando el método 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 de 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 de 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 primaria, SLP valorada por 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 vs. 6,2 meses para el grupo de placebo más vemurafenib. La mediana estimada para la SLP por el revisor independiente fue de 11,3 meses para el grupo de Cotellic más vemurafenib vs. 6,0 meses para el grupo 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% vs 44,8% para el grupo de placebo más vemurafenib. La diferencia en TRO fue del 22,9% (valor $p < 0,0001$).

El análisis de SG final para el estudio GO28141 se realizó con una fecha de corte de datos del 28 de agosto de 2015. Se observó 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 de para el grupo de placebo más vemurafenib (64% y 38% respectivamente).

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global final – Población con intención de tratar (fecha de corte de datos: 28 agosto 2015)

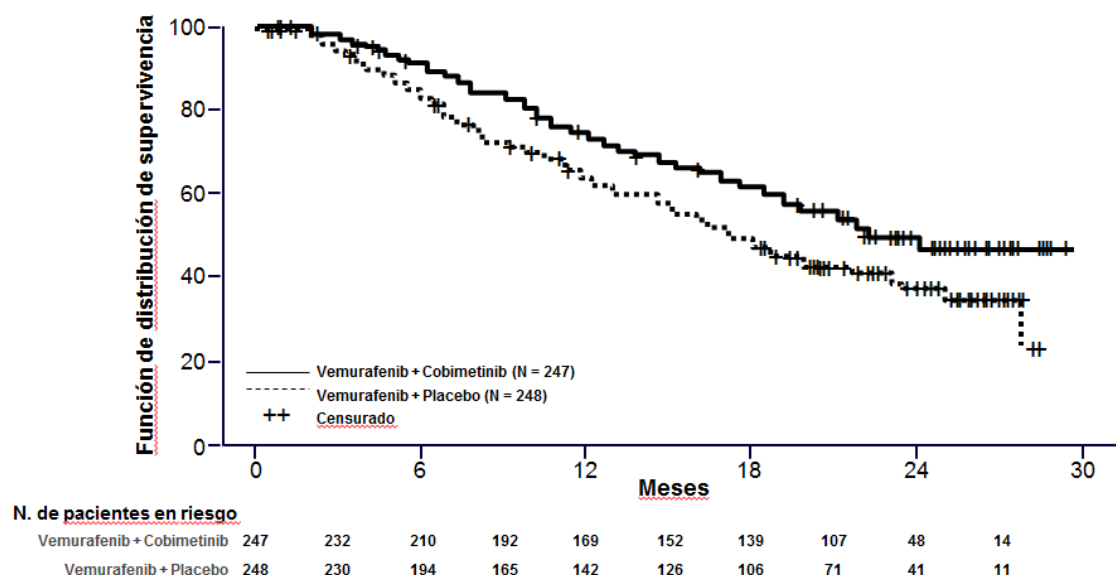
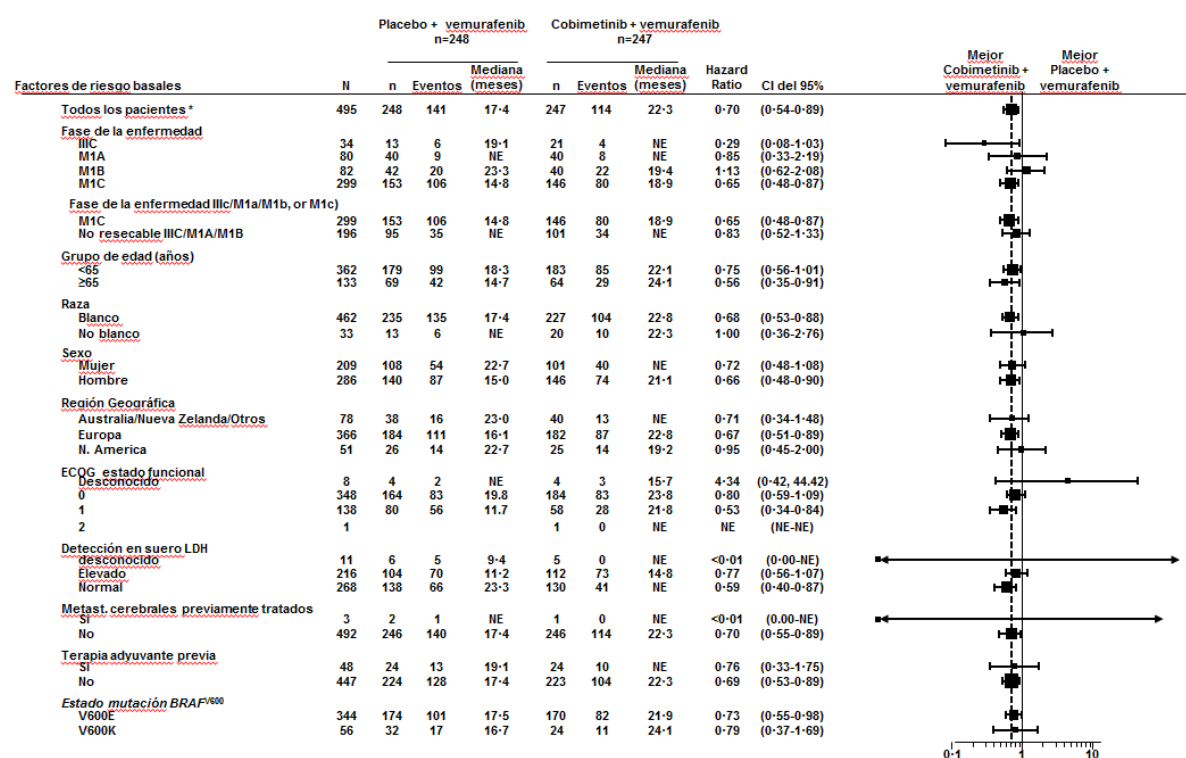


Figura 2: Gráficos de Hazard Ratios de supervivencia global final en los análisis de subgrupo– Población con intención de tratar (fecha de corte de datos: 28 agosto de 2015)



El estado de salud global/la calidad de vida relacionada con la salud notificada por el paciente se midieron mediante el Cuestionario de Calidad de Vida EORTC - Core 30 (QLQ-C30). Los resultados para todos los ámbitos funcionales y la mayor parte de los síntomas (pérdida de apetito, estreñimiento, náuseas y vómitos, disnea, dolor, fatiga) mostraron que el cambio medio desde el inicio fue similar entre los dos grupos de tratamiento y no mostraron un cambio clínicamente significativo (todos los resultados fueron ≤ 10 puntos de cambio con respecto al inicio).

Estudio NO25395 (BRIM7)

Se evaluó la eficacia de Cotellic 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 (detectado por el test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600) no resecable o metastásico.

En este estudio se trataron 129 pacientes con Cotellic y vemurafenib: 63 eran pacientes sin tratamiento previo con un inhibidor BRAF (BRAFi) y 66 eran pacientes que habían progresado previamente con un tratamiento anterior de vemurafenib. De los 63 pacientes sin tratamiento previo con BRAFi, 20 habían recibido un tratamiento sistémico anterior para melanoma avanzado, siendo la mayoría (el 80%) inmunoterapia.

Los resultados de la población sin tratamiento previo con BRAFi del estudio NO25395, por lo general, eran consistentes con los del estudio GO28141. Los pacientes sin tratamiento previo con BRAFi (n=63) alcanzaron una tasa de respuesta objetiva del 87%, incluyendo una respuesta completa en el 16% de los pacientes. La mediana de duración de la respuesta fue de 14,3 meses. La mediana de la SLP 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 fue de 6,8 meses. La mediana de la SLP para los pacientes que habían progresado con vemurafenib fue 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 supervivencia 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 farmacocinético 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%).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 60 mg en pacientes con cáncer, cobimetinib mostró una tasa moderada de absorción con una mediana de T_{\max} de 2,4 horas. La C_{\max} media en el estado estacionario y AUC₀₋₂₄ fue de 273 ng/ml y de 4340 ng.h/ml, respectivamente. El ratio de acumulación medio 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 de balance de masas en voluntarios sanos, el cual demostró que cobimetinib se metabolizaba ampliamente y se eliminaba en las heces. La fracción absorbida fue del ~88%, lo que indica una alta absorción y metabolismo de primer paso.

La farmacocinética de cobimetinib no se altera cuando se administra en el estado de plenitud (comida rica en grasas) comparado con el estado de ayunas en sujetos sanos. Puesto que los alimentos no alteran la farmacocinética de cobimetinib, éste se puede administrar con o sin ellos.

Distribución

In vitro, cobimetinib se une en un 94,8% a las proteínas plasmáticas humanas. No se observó ninguna unión preferente a los glóbulos rojos humanos (relación sangre - plasma: 0,93).

El volumen de distribución fue de 1.050 l en sujetos sanos a los que se administró una dosis intravenosa de 2 mg. El volumen de distribución aparente fue de 806 l en pacientes con cáncer en base al análisis farmacocinético poblacional.

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

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 radioactividad circulante total, ni metabolitos humanos específicos en el plasma. El fármaco inalterado en las heces y la orina representa el 6,6% y el 1,6% de la dosis administrada, respectivamente, lo que indica 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 masas 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.

Tras la administración intravenosa de una dosis de 2 mg de cobimetinib, el aclaramiento plasmático medio (Cl) fue de 10,7 l/h. El Cl aparente medio tras la administración de una dosis oral de 60 mg en pacientes con cáncer fue de 13,8 l/h. La semivida de eliminación media tras 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 tras interrumpir el tratamiento en eliminarse completamente de la circulación sistémica.

Poblaciones especiales

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, el sexo, la raza, la etnia, el ECOG basal, la insuficiencia renal leve y moderada no afectaron a la farmacocinética de cobimetinib. La edad y el peso corporal basal se identificaron como covariables estadísticamente significativas respecto al aclaramiento y el volumen de distribución de cobimetinib, respectivamente. Sin embargo, el análisis de sensibilidad sugiere que ninguna de estas covariables tuvo un impacto clínicamente significativo en la exposición en el estado estacionario.

Sexo

El sexo no tienen ningún efecto en la exposición de cobimetinib, basándose en un análisis farmacocinético poblacional que incluye a 210 mujeres y 277 hombres.

Edad avanzada

La edad no tiene ningún efecto en la exposición de cobimetinib, basándose en un análisis farmacocinético poblacional que incluye a 133 pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

Basándose en datos preclínicos y en el estudio de balance de masas en humanos, cobimetinib es principalmente metabolizado, con una eliminación renal mínima. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con insuficiencia renal.

Un análisis farmacocinético poblacional con datos de 151 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (ClCr) de 60 a menos de 90 ml/min), 48 pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de 30 a menos de 60 ml/min) y 286 pacientes con función renal normal (ClCr superior o igual a 90 ml/min) mostró que el ClCr no tuvo ninguna influencia significativa en la exposición de cobimetinib. La insuficiencia renal de leve a moderada no influye en la exposición de cobimetinib basándose en el análisis farmacocinético poblacional. Se dispone de pocos datos sobre Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de cobimetinib en 6 sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), 6 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), 6 sujetos 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 sujetos con insuficiencia hepática grave tuvieron exposiciones totales a cobimetinib inferiores (proporción de media geométrica AUC_{0-∞} 0,69 en comparación con sujetos sanos) que no se consideran clínicamente significativas. Las exposiciones de cobimetinib no ligado fueron similares entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y leve en

comparación con la de los sujetos con función hepática normal mientras que sujetos con insuficiencia hepática grave tuvieron aproximadamente exposiciones dos veces más altas (ver sección 4.2).

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 $C_{max,ss}$ 142 ng/mL (79,5%) y $AUC_{0-24,ss}$ 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cobimetinib. Los estudios de genotoxicidad estándar con cobimetinib dieron resultado negativo.

No se ha realizado ningún estudio de fertilidad específico en animales con cobimetinib. En los estudios toxicológicos, se observaron cambios degenerativos en los tejidos reproductivos, incluyendo un aumento de la apoptosis/necrosis del cuerpo lúteo y vesícula seminal, células epiteliales vaginales y epididimales en ratas y células epiteliales epididimales en perros. Se desconoce su importancia clínica.

Cuando se administró a ratas embarazadas, cobimetinib causó embrioletalidad y malformaciones fetales de los grandes vasos y el cráneo en exposiciones sistémicas similares a la exposición humana 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 ión hERG ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), lo cual es aproximadamente 18 veces superior a las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) a los 60 mg que es la dosis que se va a comercializar (C_{max} no ligada = 14 ng/ml [0,03 μM]).

Los estudios de toxicidad en ratas y perros identificaron cambios degenerativos generalmente 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 a 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 similares a los vistos en los estudios de toxicidad pivotales en ratas adultas, incluyendo cambios degenerativos reversibles en el timo y el hígado, descenso 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 a una dosis (3 mg/kg) que no dio lugar a mortalidad en animales adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente de PVC/PVDC que contienen 21 comprimidos. Cada envase contiene 63 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1048/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de noviembre de 2015
Fecha de la última renovación: 25 de junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

B CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cotellic 20 mg comprimidos recubiertos con película
cobimetinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene cobimetinib hemifumarato equivalente a 20 mg de cobimetinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los comprimidos también contienen lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

63 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/15/1048/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

cotellic

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cotellic 20 mg comprimidos recubiertos con película
cobimetinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Cotellic 20 mg comprimidos recubiertos con película cobimetinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cotellic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cotellic
3. Cómo tomar Cotellic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cotellic
6. Contenidos del envase e información adicional

1. Qué es Cotellic y para qué se utiliza

Qué es Cotellic

Cotellic es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo cobimetinib.

Para qué se utiliza Cotellic

Cotellic se utiliza para tratar a 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 contra el cáncer llamado vemurafenib.
- Solo se puede utilizar en pacientes cuyo cáncer tenga un cambio (mutación) en una proteína llamada "BRAF". 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), ralentiza todavía más o detiene el crecimiento de su cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cotellic

No tome Cotellic:

- si es alérgico al cobimetinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Cotellic.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Cotellic si tiene:

- Sangrado

Cotellic puede producir sangrado grave, especialmente en su cerebro o estómago (ver también "Sangrado grave", en la sección 4). Comunique 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 (ver también “Problemas visuales” en la sección 4). 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.

- **Problemas cardíacos**

Cotellic puede disminuir la cantidad de sangre que bombea su corazón (ver también “Problemas cardíacos” en la sección 4). 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 de 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 cantidades y 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) (ver también “Problemas musculares” en la sección 4). 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 que hacer para ayudar a prevenir o tratar la diarrea.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Cotellic en niños y adolescentes. No se ha establecido la eficacia y seguridad de Cotellic en niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y Cotellic

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Cotellic puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. También otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Cotellic.

Consulte a su médico antes de tomar Cotellic si está tomando:

Medicamento	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
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. Está disponible sin receta médica.

Uso de Cotellic con alimentos y bebidas

Evitar tomar Cotellic con zumo de pomelo. La razón es porque puede aumentar la cantidad de Cotellic en su sangre.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- No se recomienda tomar Cotellic durante el embarazo. Aunque no se han estudiado los efectos de Cotellic en mujeres embarazadas, puede causar daño permanente o defectos congénitos en el feto.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Cotellic o en los 3 meses posteriores a su última dosis, informe inmediatamente a su médico.
- Se desconoce si Cotellic pasa a la leche materna. Si está dando el pecho, 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 eficaces, como el preservativo u otro método de barrera (con espermicida, si es posible) durante el tratamiento y durante al menos 3 meses tras finalizar el tratamiento. Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Conducción y uso de máquinas

Cotellic puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas. Evite conducir o usar máquinas si tiene algún problema en la visión u otros problemas que podrían afectar su capacidad, e.j. si siente mareo o cansancio. Consulte a su médico si no está seguro.

Cotellic contiene lactosa y sodio

Los comprimidos de Cotellic contienen lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo tomar Cotellic

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto se tiene que tomar

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

- Tome los comprimidos cada día durante 21 días (lo que se llama un "período de tratamiento").
- Después de 21 días, no tome ningún comprimido de Cotellic durante 7 días. Durante esta pausa de 7 días en el tratamiento de Cotellic, debe continuar tomando vemurafenib, tal y como le indicó su médico.
- Empiece su período de tratamiento de 21 días con Cotellic después de la pausa de 7 días.
- Si experimenta algún efecto adverso, su médico puede considerar disminuir la dosis, interrumpir el tratamiento temporalmente o permanentemente. Siga exactamente las instrucciones de administración de Cotellic indicadas por su médico.

Toma del medicamento

- Trague los comprimidos enteros con agua.
- Cotellic se puede tomar con o sin alimentos.

Si siente náuseas

Si siente náuseas (vomita) después de tomar Cotellic, no tome una dosis adicional de Cotellic ese día. Continúe tomando Cotellic de forma normal al día siguiente.

Si toma más Cotellic del que debe

Si toma más Cotellic del que debe, informe inmediatamente a su médico. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

Si olvidó tomar Cotellic

- Si faltan más de 12 horas hasta la siguiente dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.
- Si faltan menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y siga tomando Cotellic según la pauta habitual.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Cotellic

Es importante tomar Cotellic durante el tiempo de tratamiento recetado por su médico .

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si experimenta algún efecto adverso, su médico puede considerar disminuir la dosis, interrumpir el tratamiento temporalmente o permanentemente.

Consulte también el prospecto de vemurafenib, que se utiliza en combinación con Cotellic.

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.

Sangrado grave (frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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.

Problemas visuales (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Cotellic puede causar problemas visuales. Alguno de estos problemas visuales puede dar lugar a “retinopatía serosa” (acumulación de fluido debajo de la retina del ojo). Los síntomas de retinopatía serosa incluyen:

- visión borrosa
- visión distorsionada
- visión parcialmente deficiente
- cualquier otro cambio en la vista.

Problemas cardíacos (frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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 de forma desigual
- hinchazón en las piernas.

Problemas musculares (poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

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 personas)

Informe inmediatamente a su médico si tiene diarrea y siga las instrucciones de su médico para saber qué hacer para ayudar a prevenir o tratar la diarrea.

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los efectos adversos siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol
- erupción cutánea
- sensación de mareo (náusea)
- fiebre
- escalofríos
- aumento de las enzimas hepáticas (se muestra en los análisis de sangre)
- alteraciones en los resultados de análisis de sangre relacionadas con creatina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculo esquelético.
- vómitos
- erupción cutánea con una zona descolorida plana o bultos como acné
- tensión arterial alta
- anemia (nivel bajo de glóbulos rojos en sangre)
- hemorragia
- espesor cutáneo anormal
- hinchazón generalmente en las piernas (edema periférico)
- picor o sequedad en la piel
- Dolor de boca o úlceras bucales, inflamación de las membranas mucosas (estomatitis)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- 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 de los niveles de fosfato y sodio (se muestran en los análisis de sangre)
- aumento del nivel de azúcar (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 provocar dificultad para respirar y puede resultar mortal (llamada “neumonitis”).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5 Conservación de Cotellic

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6 Contenido del envase e información adicional

Composición de Cotellic

- El principio activo es cobimetinib. Cada comprimido recubierto con película contiene cobimetinib hemifumarato equivalente a 20 mg de cobimetinib.
- Los demás componentes son (ver Sección 2 “Cotellic contiene lactosa y sodio”):
- Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468) y estearato de magnesio (E470b).
- Recubrimiento: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 y talco (E553b).

Aspecto de Cotellic y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Cotellic son blancos, redondos y tienen la inscripción grabada "COB" en una de las caras. Hay disponible un tamaño de envase: 63 comprimidos (3 blísters de 21 comprimidos).

Titular de la Autorización de Comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A
België/Belgique/Belgien.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel.: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tel.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel.: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Tel.: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.