

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cotellic 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene cobimetinib emifumarato equivalente a 20 mg di cobimetinib.

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 36 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche, rotonde, rivestite con film, del diametro di circa 6,6 mm, con la dicitura "COB" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cotellic è indicato in associazione a vemurafenib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Cotellic in associazione a vemurafenib deve essere iniziato e supervisionato esclusivamente da un medico qualificato esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare questo trattamento, occorre accertare la presenza della mutazione di BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di Cotellic è 60 mg (3 compresse da 20 mg) una volta al giorno.

Cotellic viene somministrato per un ciclo di 28 giorni. Ciascuna dose consiste in tre compresse da 20 mg (60 mg) da assumere una volta al giorno per 21 giorni consecutivi (Giorni da 1 a 21 – periodo di trattamento), seguiti da un intervallo di sospensione di 7 giorni (Giorni da 22 a 28 – intervallo di sospensione del trattamento). Ogni successivo ciclo di trattamento con Cotellic deve iniziare una volta trascorso l'intervallo di sospensione pari a 7 giorni.

Per informazioni sulla posologia di vemurafenib, vedere il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Durata del trattamento

Il trattamento con Cotellic deve essere continuato fino a quando il paziente non ne trae più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile (vedere Tabella 1 di seguito).

Dimenticanza della dose

In caso di dimenticanza della dose, è possibile assumerla fino a 12 ore prima della dose successiva, al fine di mantenere il regime di una volta al giorno.

Vomito

In caso di vomito, dopo la somministrazione di Cotellic, il paziente non deve assumere una dose supplementare durante lo stesso giorno e il trattamento deve essere continuato come prescritto il giorno seguente.

Modifiche della dose generali

La decisione di ridurre o meno la dose per uno o entrambi i trattamenti deve basarsi sulla valutazione della sicurezza o della tollerabilità del singolo paziente effettuata dal medico prescrittore. La modifica della dose di Cotellic è indipendente da quella di vemurafenib.

Le dosi omesse a causa della tossicità non devono essere recuperate. Una volta ridotta, la dose non deve essere aumentata successivamente.

Nella Tabella 1 vengono riportate indicazioni generali sulla modifica della dose di Cotellic.

Tabella 1 Schema di modifica della dose di Cotellic raccomandata

Grado (CTC-AE)*	Dose di Cotellic raccomandata
Grado 1 o Grado 2 (tollerabile)	Nessuna riduzione della dose. Mantenere Cotellic a una dose di 60 mg una volta al giorno (3 compresse)
Grado 2 (intollerabile) o Grado 3/4	
1 ^a manifestazione	Interrompere il trattamento fino al Grado \leq 1. Riprendere alla dose di 40 mg una volta al giorno (2 compresse)
2 ^a manifestazione	Interrompere il trattamento fino al Grado \leq 1. Riprendere alla dose di 20 mg una volta al giorno (1 compressa)
3 ^a manifestazione	Valutare l'interruzione permanente del trattamento

*L'intensità degli eventi avversi clinici è valutata secondo i Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi v. 4.0 (CTC-AE).

Indicazioni sulla modifica della dose per emorragia

Eventi di grado 4 o emorragia cerebrale: il trattamento con Cotellic deve essere sospeso. La terapia con Cotellic deve essere interrotta definitivamente per eventi emorragici riconducibili al medicinale.

Eventi di grado 3: il trattamento con Cotellic deve essere sospeso durante la valutazione per evitare ogni potenziale contributo all'evento. Non vi sono dati disponibili in merito all'efficacia della modifica della dose di Cotellic per eventi emorragici. Al momento di valutare la possibilità di riprendere la terapia con Cotellic, occorre avvalersi del giudizio clinico. Se clinicamente indicato, la somministrazione di vemurafenib può proseguire anche dopo la sospensione del trattamento con Cotellic.

Indicazioni sulla modifica della dose per disfunzione del ventricolo sinistro

L'interruzione permanente del trattamento con Cotellic deve essere considerata se i sintomi cardiaci sono attribuiti a Cotellic e non migliorano dopo un'interruzione temporanea.

Tabella 2 Schema di modifica della dose di Cotellic raccomandata in pazienti che presentano una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) rispetto al basale

Paziente	Valore LVEF	Modifica della dose di Cotellic raccomandata	Valore LVEF dopo il periodo di sospensione del trattamento	Dose giornaliera di Cotellic raccomandata
Asintomatico	≥ 50% (o 40-49% e riduzione assoluta < 10% rispetto al basale)	Proseguire il trattamento alla dose attuale	N/A	N/A
	< 40% (o 40-49% e riduzione assoluta ≥ 10% rispetto al basale)	Interrompere il trattamento per 2 settimane	Riduzione assoluta < 10% rispetto al basale	1 ^a manifestazione: 40 mg
				2 ^a manifestazione: 20 mg
				3 ^a manifestazione: interruzione permanente
< 40% (o riduzione assoluta ≥ 10% rispetto al basale)	Interruzione permanente			
Sintomatico	N/A	Interrompere il trattamento per 4 settimane	Asintomatico e riduzione assoluta < 10% rispetto al basale	1 ^a manifestazione: 40 mg
				2 ^a manifestazione: 20 mg
				3 ^a manifestazione: interruzione permanente
			Asintomatico e < 40% (o riduzione assoluta ≥ 10% rispetto al basale)	Interruzione permanente
Sintomatico indipendentemente dalla LVEF	Interruzione permanente			

N/A = Non applicabile

In caso di modifica della dose di Cotellic il trattamento con vemurafenib può essere continuato, se clinicamente indicato.

Indicazioni sulla modifica della dose per rabdomiolisi e aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK)

Rabdomiolisi o aumento sintomatico dei livelli di CPK

Il trattamento con Cotellic deve essere sospeso. Se la rabdomiolisi o l'aumento sintomatico dei livelli di CPK non migliorano entro 4 settimane, il trattamento con Cotellic deve essere interrotto definitivamente. Se la severità migliora di almeno un grado entro 4 settimane, ove clinicamente indicato, la terapia con Cotellic può essere ripresa ad una dose ridotta di 20 mg. I pazienti devono essere monitorati attentamente. La somministrazione di vemurafenib può proseguire anche dopo la modifica del trattamento con Cotellic.

Aumento asintomatico dei livelli di CPK

Grado 4: il trattamento con Cotellic deve essere sospeso. Qualora l'aumento dei livelli di CPK non migliori al grado ≤ 3 entro 4 settimane dopo la sospensione della somministrazione, il trattamento con Cotellic deve essere interrotto definitivamente. In caso di miglioramento dei livelli di CPK al grado ≤ 3 entro 4 settimane, ove clinicamente indicato, la terapia con Cotellic può essere ripresa ad una dose ridotta di 20 mg ed il paziente deve essere attentamente monitorato. La somministrazione di vemurafenib può proseguire anche dopo la modifica del trattamento con Cotellic.

Grado ≤ 3 : dopo che la rabdomiolisi è stata esclusa, la somministrazione di Cotellic non necessita di modifiche.

Indicazioni sulla modifica della dose di Cotellic quando usato con vemurafenib

Anomalie dei valori epatici di laboratorio

Grado 1 e 2: Proseguire il trattamento con Cotellic e vemurafenib alla dose prescritta.

Grado 3: Il trattamento con Cotellic deve essere continuato alla dose prescritta. La dose di vemurafenib può essere ridotta secondo quanto clinicamente appropriato. Vedere l'RCP di vemurafenib.

Grado 4: Il trattamento con Cotellic e con vemurafenib deve essere interrotto. Se le anomalie dei valori epatici di laboratorio migliorano raggiungendo il Grado ≤ 1 entro 4 settimane, il trattamento con Cotellic può essere ripreso alla dose ridotta di 20 mg ed il trattamento con vemurafenib alla dose clinicamente appropriata in base al relativo RCP.

Il trattamento con Cotellic ed il trattamento con vemurafenib devono essere sospesi se le anomalie dei valori epatici di laboratorio non si risolvono al Grado ≤ 1 entro 4 settimane o se si ripresentano anomalie di Grado 4 dopo un iniziale miglioramento.

Fotosensibilità

La fotosensibilità di Grado ≤ 2 (tollerabile) deve essere trattata con terapia di supporto.

Fotosensibilità di Grado 2 (intollerabile) o Grado ≥ 3 : La somministrazione di Cotellic e di vemurafenib deve essere interrotta fino alla risoluzione al Grado ≤ 1 . Il trattamento può essere ripreso senza alcuna modifica della dose di Cotellic. La dose di vemurafenib deve essere ridotta secondo quanto clinicamente appropriato; per maggiori informazioni, vedere il relativo RCP.

Rash

È possibile che in associazione al trattamento con Cotellic o con vemurafenib si verifichino eventi di rash. La dose di Cotellic e/o vemurafenib può essere temporaneamente sospesa e/o ridotta secondo quanto clinicamente indicato. Inoltre:

Il rash di Grado ≤ 2 (tollerabile) deve essere trattato con terapia di supporto. Il trattamento con Cotellic può essere continuato senza modifiche del dosaggio.

Rash acneiforme di Grado 2 (intollerabile) o Grado ≥ 3 : si devono seguire le raccomandazioni generali relative alla modifica della dose di Cotellic riportate nella Tabella 1. Quando il trattamento con Cotellic viene modificato, la somministrazione di vemurafenib può essere continuata (se clinicamente indicato).

Rash non acneiforme o maculopapulare di Grado 2 (intollerabile) o Grado ≥ 3 : Se clinicamente indicato, la somministrazione di Cotellic può essere continuata senza alcuna modifica. La dose di vemurafenib può essere temporaneamente sospesa e/o ridotta; per maggiori informazioni, consultare il relativo RCP.

Prolungamento intervallo QT

Se durante il trattamento il QTc supera 500 msec, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di vemurafenib (paragrafo 4.2) per le modifiche della dose di vemurafenib. Non è richiesta alcuna modifica della dose di Cotellic se assunto in combinazione con vemurafenib.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 .

Compromissione renale

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili dati limitati sull'uso di Cotellic in pazienti con severa compromissione renale, pertanto un effetto non può essere escluso. Cotellic deve essere usato con cautela nei pazienti con severa compromissione renale.

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica severa possono avere un aumento delle concentrazioni plasmatiche di cobimetinib libero, rispetto a pazienti con normale funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Si possono verificare anomalie degli indici di funzionalità epatica con l'uso di Cotellic e pertanto deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica di qualsiasi grado (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti non caucasici

La sicurezza e l'efficacia di Cotellic in pazienti non caucasici non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cotellic nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Cotellic è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere con un po' d'acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare questo trattamento, occorre accertare la presenza della mutazione di BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato.

Cotellic in associazione a vemurafenib in pazienti che hanno avuto progressione della malattia dopo un trattamento con un BRAF inibitore

I dati disponibili sull'uso della combinazione di Cotellic e vemurafenib in pazienti hanno avuto progressione della malattia dopo un trattamento con un BRAF inibitore sono limitati. Questi dati mostrano che l'efficacia della combinazione in questi pazienti risulta minore (vedere paragrafo 5.1).

Pertanto, per i pazienti che hanno avuto progressione dopo un precedente trattamento con un BRAF inibitore, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche prima del trattamento con la combinazione. La sequenza dei trattamenti successivi alla progressione dopo un trattamento con inibitori BRAF non è stata stabilita.

Cotellic in associazione a vemurafenib in pazienti con metastasi cerebrali

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di Cotellic e vemurafenib in pazienti con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 che ha metastatizzato al cervello non sono note. L'attività intracranica di cobimetinib è attualmente sconosciuta (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Emorragia

Possono manifestarsi eventi emorragici, inclusi eventi emorragici maggiori (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che presentano fattori di rischio supplementari per sanguinamento, quali metastasi cerebrali, e/o che fanno uso concomitante di medicinali responsabili di un aumento del rischio emorragico (comprese terapie antiplastriniche o anticoagulanti) occorre prestare cautela. Per la gestione delle emorragie, vedere paragrafo 4.2.

Retinopatia sierosa

In pazienti trattati con inibitori di MEK, compreso Cotellic, è stata osservata retinopatia sierosa (accumulo di liquido negli strati della retina; vedere paragrafo 4.8). La maggior parte degli eventi sono stati riportati come corioretinopatia o distacco della retina.

Il tempo mediano all'insorgenza iniziale di eventi di retinopatia sierosa è stato pari a 1 mese (intervallo: 0-9 mesi). A seguito della sospensione o della riduzione della dose, la maggior parte degli eventi osservati negli studi clinici si sono risolti o sono migliorati raggiungendo il Grado 1 asintomatico.

I pazienti devono essere valutati ad ogni visita relativamente a sintomi di disturbi alla vista di nuova insorgenza o in peggioramento. Se vengono identificati sintomi di nuovi disturbi visivi o in peggioramento è raccomandata una valutazione oftalmologica. In caso di diagnosi di retinopatia sierosa, il trattamento con Cotellic deve essere sospeso fino al miglioramento dei sintomi visivi al Grado ≤ 1 . La retinopatia sierosa può essere gestita con l'interruzione definitiva del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione temporanea del trattamento (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2).

Disfunzione del ventricolo sinistro

In pazienti trattati con Cotellic è stata segnalata una riduzione della LVEF rispetto al basale (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano all'insorgenza iniziale di questi eventi è stato pari a 4 mesi (intervallo: 1-13 mesi).

Prima dell'inizio del trattamento occorre eseguire una valutazione della LVEF al fine di stabilire i relativi valori basali; successivamente la valutazione deve essere effettuata dopo il primo mese di trattamento e almeno ogni 3 mesi, oppure come clinicamente indicato, fino all'interruzione del trattamento. La riduzione della LVEF rispetto al basale può essere gestita con l'interruzione definitiva del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione temporanea del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Tutti i pazienti che ricominciano il trattamento dopo una riduzione della dose di Cotellic devono effettuare una valutazione della LVEF approssimativamente dopo 2, 4, 10 e 16 settimane e successivamente come clinicamente indicato. Non sono stati studiati pazienti con un valore basale di LVEF al di sotto del limite inferiore della norma (LLN) riconosciuto o inferiore al 50 %.

Anomalie dei valori epatici di laboratorio

Quando Cotellic è utilizzato in associazione con vemurafenib e vemurafenib è somministrato in monoterapia (vedere il relativo RCP) possono verificarsi anomalie dei valori epatici di laboratorio.

In pazienti trattati con Cotellic in aggiunta a vemurafenib sono state osservate anomalie dei valori epatici di laboratorio, in particolare aumenti di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e fosfatasi alcalina (ALP; vedere paragrafo 4.8).

Le anomalie dei valori epatici devono essere monitorate con test di laboratorio per la valutazione della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento di associazione e a cadenza mensile durante il trattamento, oppure con maggiore frequenza secondo quanto clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Le anomalie dei valori epatici di grado 3 devono essere gestite con l'interruzione del trattamento con vemurafenib o con la riduzione della dose. Le anomalie dei valori epatici di laboratorio di Grado 4 possono essere gestite con l'interruzione sia di Cotellic che di vemurafenib (vedere paragrafo 4.2).

Rabdomiolisi e aumento dei livelli di CPK

Nei pazienti trattati con Cotellic è stata segnalata rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.8).

In presenza di una diagnosi di rabdomiolisi, occorre sospendere il trattamento con Cotellic e monitorare i livelli di CPK e gli altri sintomi sino alla risoluzione. A seconda della severità della rabdomiolisi, potrebbe essere necessario ridurre della dose o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2).

Anche in pazienti trattati con Cotellic in associazione a vemurafenib nell'ambito di studi clinici si sono manifestati aumenti dei livelli di CPK di grado 3 e 4, compresi innalzamenti asintomatici rispetto al basale (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano alla prima comparsa di un incremento dei livelli di CPK di grado 3 o 4 è stato di 16 giorni (range: 11 giorni - 10 mesi); il tempo mediano alla risoluzione completa è stato di 16 giorni (range: 2 giorni - 15 mesi).

I livelli sierici di CPK e creatinina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento, al fine di determinare i valori basali, ed essere successivamente monitorati mensilmente durante la terapia o secondo quanto clinicamente indicato. Se i valori sierici di CPK risultano elevati, è necessario verificare la presenza di segni e sintomi di rabdomiolisi o altre cause. A seconda della severità dei sintomi o dell'aumento dei livelli di CPK potrebbe essere necessario ricorrere all'interruzione della terapia, ad una riduzione della dose o alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Diarrea

Sono stati riportati casi di diarrea grave e di grado ≥ 3 in pazienti trattati con Cotellic. La diarrea deve essere trattata con medicinali antidiarroici e terapia di supporto. Per diarrea di grado ≥ 3 che si manifesta nonostante la terapia di supporto, Cotellic e vemurafenib devono essere interrotti fino al miglioramento della diarrea al grado ≤ 1 . Alla ricomparsa di diarrea di grado ≥ 3 , la dose di Cotellic e vemurafenib deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit congenito di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio devono consultare il medico e discutere caso per caso se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Interazioni farmaco-farmaco: inibitori di CYP3A

La co-somministrazione di Cotellic con potenti inibitori del CYP3A deve essere evitata. La co-somministrazione di Cotellic con inibitori moderati di CYP3A deve essere effettuata con cautela e, se l'uso concomitante con un inibitore potente o moderato di CYP3A è inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza e devono essere effettuate delle modifiche della dose se clinicamente indicato (vedi tabella 1, paragrafo 4.2)

Prolungamento dell'intervallo QT

Se durante il trattamento il QTc supera 500 msec, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di vemurafenib paragrafi 4.2 e 4.4.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su cobimetinib

Inibitori del CYP3A

Cobimetinib è metabolizzato dal CYP3A e la sua AUC aumenta di circa 7 volte in presenza di potenti inibitori del CYP3A (itraconazolo) in soggetti sani. L'entità dell'interazione può potenzialmente essere più bassa in soggetti malati.

Forti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.4.): Evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A durante il trattamento con cobimetinib. Potenti inibitori del CYP3A includono, ma non sono limitati a, ritonavir, cobicistat, telaprevir, lopinavir, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, posaconazolo, nefazodone e succo di pompelmo. Se l'uso concomitante di un potente inibitore del CYP3A è inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza. Per potenti inibitori del CYP3A utilizzati a breve termine (7 giorni o meno), considerare l'interruzione della terapia con cobimetinib per tutta la durata di utilizzo dell'inibitore.

Moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.4.): deve essere usata cautela se cobimetinib è co-somministrato con inibitori moderati del CYP3A. Moderati inibitori del CYP3A includono, ma non sono limitati a, amiodarone, eritromicina, fluconazolo, miconazolo, diltiazem, verapamil, delavirdina, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Quando cobimetinib è co-somministrato con un inibitore del CYP3A moderato, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza.

Deboli inibitori del CYP3A: Cobimetinib può essere co-somministrato con deboli inibitori del CYP3A senza aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A

Benché la co-somministrazione di cobimetinib con un potente induttore del CYP3A non sia stata valutata in uno studio clinico, è probabile che si verifichi una riduzione dell'esposizione a cobimetinib. Pertanto, l'uso concomitante di induttori del CYP3A moderati e potenti (per esempio carbamazepina, rifampicina, fenitoina e iperico) deve essere evitato e si devono utilizzare farmaci alternativi con effetto induttore minimo o assente sul CYP3A. Poiché è probabile che le concentrazioni di cobimetinib si riducano in maniera significativa quando questo medicinale viene somministrato in concomitanza con induttori del CYP3A moderati e potenti, l'efficacia sul paziente potrebbe risultare compromessa.

Inibitori della glicoproteina-P

Cobimetinib è un substrato della glicoproteina-P (P-gp). La co-somministrazione di inibitori della P-gp, quali ciclosporina e verapamil, potrebbe causare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di cobimetinib.

Effetti di cobimetinib su altri medicinali

Substrati del CYP3A e del CYP2D6

Uno studio clinico di interazione farmacologica condotto su pazienti oncologici ha dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) e destrometorfano (un substrato sensibile del CYP2D6) non hanno subito alterazioni in presenza di cobimetinib.

Substrati del CYP1A2

In vitro, cobimetinib è un potente induttore di CYP1A2 e può pertanto ridurre l'esposizione di substrati di questo enzima *es. teofillina*. Non sono stati condotti studi clinici di interazione farmacologica per valutare la rilevanza clinica di questo risultato.

Substrati della BCRP

Sulla base di dati *in vitro*, cobimetinib risulta essere un inibitore moderato della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*). Non essendo stati condotti studi clinici di interazione farmacologica per valutare questo risultato, un'inibizione clinicamente rilevante della BCRP intestinale non può essere esclusa.

Altri medicinali antitumorali

Vemurafenib

In pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico non si rilevano evidenze di interazioni farmacologiche clinicamente significative tra cobimetinib e vemurafenib; pertanto, non si raccomanda alcun aggiustamento della dose.

Effetti di cobimetinib sui sistemi di trasporto di medicinali

Studi *in vitro* dimostrano che, sebbene non sia un substrato dei trasportatori di captazione epatica OATP1B1, OATP1B3 e OCT1, cobimetinib ha un debole potenziale inibitorio su di essi. La rilevanza clinica di questi risultati non è stata analizzata.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Alle donne in età fertile si deve raccomandare di utilizzare due metodi contraccettivi efficaci come il preservativo o altri metodi di barriera (con spermicida, se disponibile) durante il trattamento con Cotellic e per almeno tre mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di Cotellic nelle donne in gravidanza. Studi condotti sull'animale hanno mostrato embriofetali e malformazioni fetali a carico dei grandi vasi sanguigni e del cranio (vedere paragrafo 5.3). Cotellic non deve essere utilizzato durante la gravidanza, salvo se strettamente necessario e dopo un'attenta valutazione delle esigenze della madre e dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se cobimetinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o la terapia con Cotellic, tenendo conto del beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di cobimetinib sull'uomo. Sebbene non siano stati condotti studi sull'animale per valutare l'effetto sulla fertilità, sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cotellic ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante studi clinici in alcuni pazienti trattati con cobimetinib sono stati segnalati disturbi della vista (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Ai pazienti deve essere sconsigliato di guidare veicoli e usare macchinari se sviluppano disturbi visivi o qualsiasi altro evento avverso che può influire sulla loro abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Lo Studio GO28141 ha valutato la sicurezza di Cotellic in associazione con vemurafenib in 247 pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato con mutazione del gene BRAF V600. Il tempo mediano all'insorgenza dei primi eventi avversi di Grado ≥ 3 è stato pari a 0,6 mesi nel braccio trattato con Cotellic più vemurafenib rispetto a 0,8 mesi nel braccio trattato con placebo più vemurafenib.

La sicurezza di Cotellic in associazione con vemurafenib è stata altresì valutata in 129 pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato con mutazione del gene BRAF V600 nell'ambito dello Studio NO25395. Il profilo di sicurezza osservato nello Studio NO25395 è risultato coerente con quello riscontrato nello Studio GO28141.

Nello Studio GO28141, le reazioni avverse più comuni (>20%) osservate con maggior frequenza nel braccio trattato con Cotellic più vemurafenib sono state diarrea, rash, nausea, ipertensione, reazioni di fotosensibilità, aumento della alanina aminotransferasi, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della creatininfosfochinasi ematica e vomito.

Le reazioni avverse più comuni (>20%) osservate con maggior frequenza nel braccio trattato con placebo più vemurafenib sono state artralgia, alopecia e ipercheratosi. In entrambi i bracci è stata osservata stanchezza con la stessa frequenza.

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di vemurafenib per le descrizioni complete degli effetti indesiderati associate al trattamento con vemurafenib.

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR si basano sui risultati provenienti da uno Studio di fase III, controllato con placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico (GO28141) che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Cotellic in associazione con vemurafenib rispetto a vemurafenib in monoterapia in pazienti non pretrattati affetti da melanoma inoperabile localmente avanzato (Stadio IIIc) o metastatico (Stadio IV) positivo alla mutazione del gene BRAF V600.

Le frequenze delle ADR si basano sull'analisi di sicurezza di pazienti trattati con cobimetinib più vemurafenib con una mediana di follow up di 11,2 mesi (data di cut-off al 19 settembre 2014).

Le ADR che sono state segnalate in pazienti con melanoma sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA, la frequenza e il grado di severità. Per la classificazione della frequenza ci si è avvalsi della seguente convenzione:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Molto raro $< 1/10.000$

La Tabella 3 riporta l'elenco delle reazioni avverse considerate correlate all'uso Cotellic. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le ADR sono presentate in ordine di severità decrescente. Le ADR sono state segnalate secondo i criteri NCI-CTCAE v 4.0 (criteri comuni di tossicità) per la valutazione della tossicità nello Studio GO28141.

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3 Reazioni avverse in pazienti trattati con Cotellic in associazione a vemurafenib nello Studio GO28141[^]

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (incluso cisti e polipi)		Carcinoma basocellulare, carcinoma cutaneo a cellule squamose**, cheratoacantoma**	
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Anemia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione, ipofosfatemia, iponatremia, iperglicemia	
Patologie dell'occhio	Retinopatia sierosa ^a , visione offuscata	Compromissione della vista	
Patologie vascolari	Ipertensione, emorragia*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Polmonite	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Fotosensibilità ^b , rash, rash maculo-papulare, dermatite acneiforme, ipercheratosi**		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi***
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, brividi		
Esami diagnostici	Aumento della CPK ematica, aumento dell'ALT, aumento dell'AST, aumento della gamma-glutamyl transferasi (GGT), aumento dell'ALP ematica	Riduzione della frazione di eiezione, aumento della bilirubina nel sangue	

[^] Data di cut-off al 19 settembre 2014

* Fare riferimento al paragrafo *Emorragia* nella sezione “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

** Fare riferimento al paragrafo *Carcinoma cutaneo a cellule squamose, cheratoacantoma e ipercheratosi* nella sezione “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

^a Comprende eventi di corioretinopatia e distacco della retina indicativi di retinopatia sierosa (vedere paragrafo 4.4).

*** Fare riferimento al paragrafo *Rabdomiolisi* della sezione “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

^b Il dato aggregato comprende segnalazioni di reazione di fotosensibilità, scottatura solare, dermatite solare, elastosi attinica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Emorragia

Sono stati riportati eventi emorragici con maggiore frequenza nel braccio trattato con Cotellic più vemurafenib rispetto al braccio trattato con placebo più vemurafenib (di qualsiasi tipo e grado: 13% vs. 7%). Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato pari a 6,1 mesi nel braccio con Cotellic più vemurafenib.

La maggioranza degli eventi è stata di Grado 1 o 2 e non seri. La maggior parte degli eventi si è risolta senza alcuna modifica della dose di Cotellic.

Eventi emorragici maggiori (comprese emorragie intracraniche e del tratto gastrointestinale) sono stati riportati nel contesto post-marketing. Il rischio di emorragia può essere aumentato dall'uso concomitante di terapie antiplastriniche o anticoagulanti. Se si manifesta un'emorragia, trattare come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Rabdomiolisi

La rabdomiolisi è stata riportata nel contesto post-marketing. Segni o sintomi di rabdomiolisi necessitano di un'adeguata valutazione clinica e di un opportuno trattamento, a seconda di quanto indicato, nonché di una modifica della dose di Cotellic o della sospensione del trattamento in funzione della severità della reazione avversa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fotosensibilità

Sono state osservate reazioni di fotosensibilità con una frequenza maggiore nel braccio trattato con Cotellic più vemurafenib rispetto al braccio trattato con placebo più vemurafenib (47% vs. 35%). La maggioranza di questi eventi è stata di Grado 1 o 2, mentre eventi di Grado ≥ 3 si sono verificati nel 4% dei pazienti nel braccio trattato con Cotellic più vemurafenib rispetto allo 0% dei pazienti nel braccio trattato con placebo più vemurafenib.

Per quanto riguarda il tempo di insorgenza degli eventi di Grado ≥ 3 non sono emersi trend apparenti. Gli eventi di fotosensibilità di Grado ≥ 3 manifestatisi nel braccio Cotellic più vemurafenib sono stati trattati con farmaci primari ad uso topico unitamente alla sospensione delle dosi di cobimetinib e vemurafenib (vedere paragrafo 4.2).

Con la somministrazione di Cotellic in monoterapia non è stata osservata evidenza di fotosensibilità.

Carcinoma cutaneo a cellule squamose, cheratoacantoma e ipercheratosi

Nel braccio trattato con Cotellic più vemurafenib sono stati segnalati con minore frequenza, rispetto al braccio trattato con placebo più vemurafenib, casi di carcinoma cutaneo a cellule squamose (qualsiasi grado: 3% vs. 13%), di cheratoacantoma (qualsiasi grado: 2% vs. 9%) e di ipercheratosi (qualsiasi grado: 11% vs. 30%).

Retinopatia sierosa

Sono stati riferiti casi di retinopatia sierosa in pazienti trattati con Cotellic (vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti che riferiscono disturbi alla vista di nuova insorgenza o in peggioramento si raccomanda un esame oftalmologico. La retinopatia sierosa può essere gestita con l'interruzione definitiva del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione temporanea del trattamento (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2).

Disfunzione del ventricolo sinistro

In pazienti trattati con Cotellic è stata segnalata una riduzione della LVEF rispetto al basale (vedere paragrafo 4.4). Prima dell'inizio del trattamento occorre eseguire una valutazione della LVEF al fine

di stabilire i relativi valori basali; successivamente la valutazione deve essere effettuata dopo il primo mese di trattamento ed almeno ogni 3 mesi, oppure come clinicamente indicato, fino all'interruzione del trattamento. La riduzione della LVEF rispetto al basale può essere gestita con l'interruzione definitiva del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione temporanea del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Anomalie dei valori di laboratorio

Anomalie dei valori epatici di laboratorio

In pazienti trattati con Cotellic in associazione a vemurafenib sono state osservate anomalie dei valori epatici di laboratorio, in particolare ALT, AST e ALP (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere monitorati con test di laboratorio per la valutazione della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento di associazione e a cadenza mensile durante il trattamento, oppure con maggiore frequenza se clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Aumenti della creatinfosfochinasi ematica

Incrementi asintomatici dei livelli ematici di CPK sono stati osservati con maggior frequenza nel braccio trattato con Cotellic e vemurafenib rispetto al braccio trattato in monoterapia con vemurafenib nello Studio GO28141 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). È stato osservato un evento di rhabdmiolisi in ciascun braccio dello studio con incremento concomitante della CPK ematica.

La Tabella 4 illustra la frequenza delle anomalie dei valori epatici di laboratorio misurate e dell'elevata creatinfosfochinasi (CPK) di qualsiasi grado e di Grado 3-4.

Tabella 4 Anomalie nei test di funzionalità epatica e altre anomalie di laboratorio osservate nello Studio di fase III GO28141

Modifiche nei dati di laboratorio segnalati	Cobimetinib più vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo più vemurafenib (n = 246) (%)	
	Tutti i gradi	Gradi 3-4	Tutti i gradi	Gradi 3-4
Test di funzionalità epatica				
Aumento dell'ALP	69	7	55	3
Aumento dell'ALT	67	11	54	5
Aumento dell'AST	71	7	43	2
Aumento della GGT	62	20	59	17
Aumento della bilirubina nel sangue	33	2	43	1
Altre anomalie di laboratorio				
Aumento della CPK nel sangue	70	12	14	<1

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nello Studio di fase III con Cotellic in associazione con vemurafenib in pazienti con melanoma metastatico o non resecabile (n=247), 183 pazienti (74%) avevano <65 anni e 44 pazienti (18%) avevano tra 65-74 anni, 16 (6%) avevano tra 75-84 anni e 4 pazienti (2%) avevano ≥85 anni. La proporzione di pazienti che hanno manifestato eventi avversi è stata simile nei pazienti di età <65 anni e in quelli ≥65 anni. I pazienti di età ≥65 anni hanno sviluppato più facilmente eventi avversi seri ed eventi avversi che hanno determinato l'interruzione temporanea di cobimetinib rispetto ai pazienti con età <65 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. In base ai risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione, in presenza di compromissione renale lieve o moderata non si raccomanda alcun aggiustamento della dose. Sono disponibili dati limitati sull'uso di Cotellic in pazienti con severa compromissione renale. Cotellic deve essere usato con cautela nei pazienti con severa compromissione renale.

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici condotti sull'uomo. In caso di sospetto sovradosaggio, si deve interrompere la somministrazione di cobimetinib e istituire una terapia di supporto. Non ci sono antidoti specifici per il sovradosaggio con cobimetinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, Codice ATC: L01XE38

Meccanismo d'azione

Cobimetinib è un inibitore orale reversibile, selettivo, allosterico, che blocca la via della proteina chinasi mitogeno - attivata (MAPK) attraverso il legame con la chinasi regolata dal segnale extracellulare attivata da mitogeno (MEK) 1 e MEK 2. Questo si traduce nella inibizione della fosforilazione della chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK) 1 e ERK 2. Cobimetinib, pertanto, blocca la proliferazione cellulare indotta dalla via metabolica delle MAP-chinasi attraverso l'inibizione del meccanismo di trasduzione del segnale a livello di MEK1/2.

In modelli preclinici, agendo selettivamente e simultaneamente sulle proteine BRAFV600 mutate e sulle proteine MEK nelle cellule del melanoma, l'associazione di cobimetinib e vemurafenib ha dimostrato di inibire la riattivazione della via metabolica della MAP-chinasi attraverso MEK1/2, comportando un'inibizione più potente della trasduzione del segnale intracellulare e una riduzione della proliferazione delle cellule tumorali.

Efficacia e sicurezza clinica

Non ci sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Cotellic in combinazione con vemurafenib in pazienti con metastasi del sistema nervoso centrale o in pazienti con melanoma maligno non cutaneo.

Studio GO28141 (coBRIM)

Lo studio GO28141 è uno studio di fase III, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato e multicentrico il cui obiettivo era valutare la sicurezza e l'efficacia di Cotellic in associazione con vemurafenib rispetto a vemurafenib più placebo, in pazienti precedentemente non trattati affetti da

melanoma inoperabile localmente avanzato (Stadio IIIc) o metastatico (Stadio IV) positivo alla mutazione del gene BRAF V600.

Nello studio GO28141 sono stati arruolati solo pazienti con ECOG performance status 0 e 1. I pazienti con ECOG performance status 2 o superiore sono stati esclusi dallo studio.

Dopo il rilevamento e la conferma della mutazione del gene BRAF V600, eseguiti con il Test cobas® 4800 per la mutazione BRAF V600, 495 pazienti precedentemente non trattati, affetti da melanoma inoperabile localmente avanzato o metastatico sono stati randomizzati al trattamento con:

- placebo una volta al giorno i Giorni 1-21 di ogni ciclo di 28 giorni e 960 mg di vemurafenib due volte al giorno i Giorni 1-28, oppure
- Cotellic 60 mg una volta al giorno i Giorni 1-21 di ogni ciclo di 28 giorni e 960 mg di vemurafenib due volte al giorno i Giorni 1-28.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore (INV). Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta (DoR) valutata dallo sperimentatore (INV) e la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente (IRF).

Per quanto riguarda le principali caratteristiche basali, il 58% dei pazienti era di sesso maschile, l'età mediana era pari a 55 anni (intervallo: 23-88 anni), il 60% dei pazienti era affetto da melanoma metastatico di stadio M1c e la percentuale di pazienti con livelli elevati di LDH era pari al 46,3% nel braccio trattato con cobimetinib più vemurafenib e al 43,0% nel braccio trattato con placebo più vemurafenib.

Nello Studio GO28141, ci sono stati 89 pazienti (18,1 %) di età compresa tra 65-74 anni, 38 pazienti (7,7%) di età compresa tra 75-84 anni e 5 pazienti (1,0%) di età compresa tra 85 anni e oltre.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5 Risultati di efficacia emersi dallo studio GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N=247	Placebo + vemurafenib N=248
Endpoint primario^{a,f}		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Mediana (mesi)	12,3	7,2
IC al 95 %	(9,5; 13,4)	(5,6; 7,5)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Endpoint secondari principali^{a,f}		
Sopravvivenza globale (OS)^g		
Mediana (mesi)	22,3	17,4
(95 % IC)	(20,3; NE)	(15,0; 19,8)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,70 (95% IC: 0,55; 0,90) (p-value = 0,0050 ^e)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
IC al 95% per ORR ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Differenza in ORR % (95% IC) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Migliore risposta globale		
Risposta completa	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Risposta parziale	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Malattia stabile	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Durata della Risposta (DoR)		
Mediana DoR (mesi)	13	9,2
IC al 95% per la mediana	(11,1; 16,6)	(7,5; 12,8)

NE = non valutabile.

^a Valutata e confermata dallo sperimentatore (INV) utilizzando i criteri RECIST v1.1.

^b Analisi stratificata per area geografica e classificazione delle metastasi (stadio della malattia).

^c Utilizzando il metodo di Clopper-Pearson.

^d Usando il metodo di Hauck-Anderson.

^e Il p-value di OS (0,0050) ha superato il valore limite pre-specificato (p value <0,0499).

^f La data di cut-off per l'analisi aggiornata di PFS e degli endpoint secondari di ORR, BOR e DoR è il 16 gennaio 2015. La mediana di follow up è stata di 14,2 mesi.

^g La data di cut-off per l'analisi finale di OS è il 28 agosto 2015 e la mediana di follow-up è stata di 18,5 mesi.

L'analisi primaria per lo Studio GO28141 è stata condotta con una data cut-off al 9 maggio 2014. È stato osservato un significativo miglioramento nell'endpoint primario, PFS valutata dallo sperimentatore, nei pazienti assegnati al braccio di trattamento con Cotellic più vemurafenib rispetto al braccio trattato con placebo più vemurafenib (HR 0,51 (0,39; 0,68), p-value < 0,0001).

La stima della mediana di PFS valutata dallo sperimentatore è stata di 9,9 mesi per il braccio di trattamento con Cotellic più vemurafenib vs. 6,2 mesi per il braccio di trattamento con placebo più vemurafenib. La stima della mediana di PFS secondo revisione indipendente è stata di 11,3 mesi per il braccio di trattamento con Cotellic più vemurafenib vs. 6,0 mesi per il braccio di trattamento con placebo più vemurafenib (HR 0,60 (0,45; 0,79); p= 0,0003). Il tasso di risposta obiettiva (ORR) nel braccio di trattamento con Cotellic più vemurafenib è stato del 67,6 % rispetto al 44,8 % nel braccio trattato con placebo più vemurafenib. La differenza in ORR è stata del 22,9% (p-value < 0,0001).

L'analisi finale dell'OS per lo Studio GO28141 è stata condotta con una data di cut-off al 28 agosto 2015. È stato osservato un significativo miglioramento dell'OS nei pazienti assegnati al braccio di trattamento con Cotellic più vemurafenib rispetto al braccio di trattamento con placebo più vemurafenib (Figura 1). Le stime di OS a 1 anno (75%) e a 2 anni (48%) per il braccio con Cotellic più vemurafenib sono state maggiori rispetto a quelle del braccio con placebo più vemurafenib (64% e 38% rispettivamente).

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier del dato finale di sopravvivenza globale – popolazione Intent to Treat (data di cut-off: 28 agosto 2015)

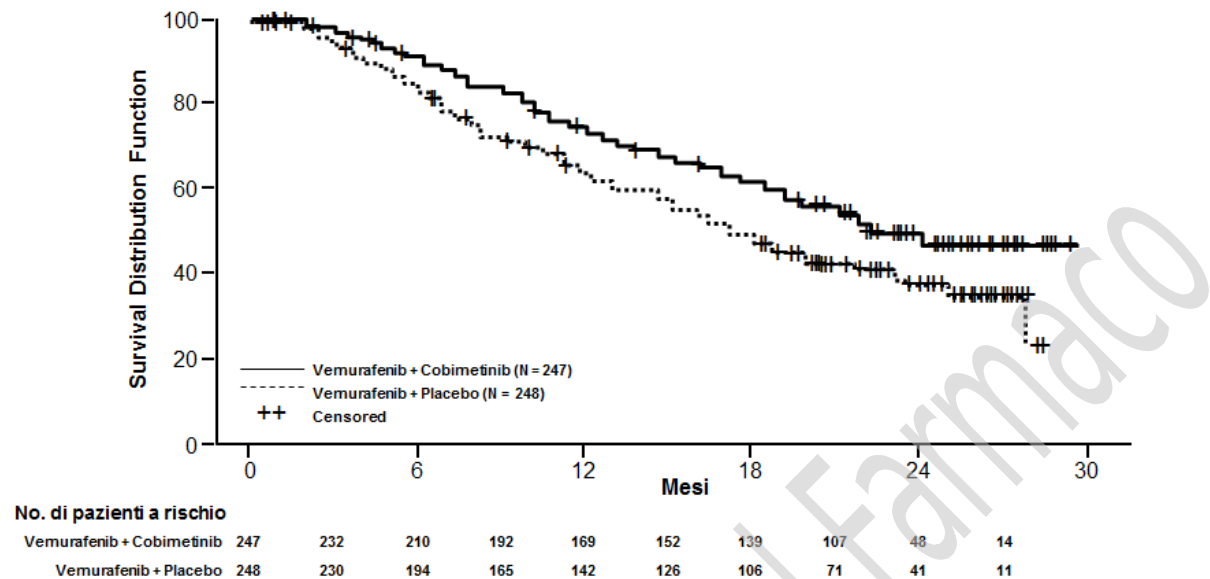
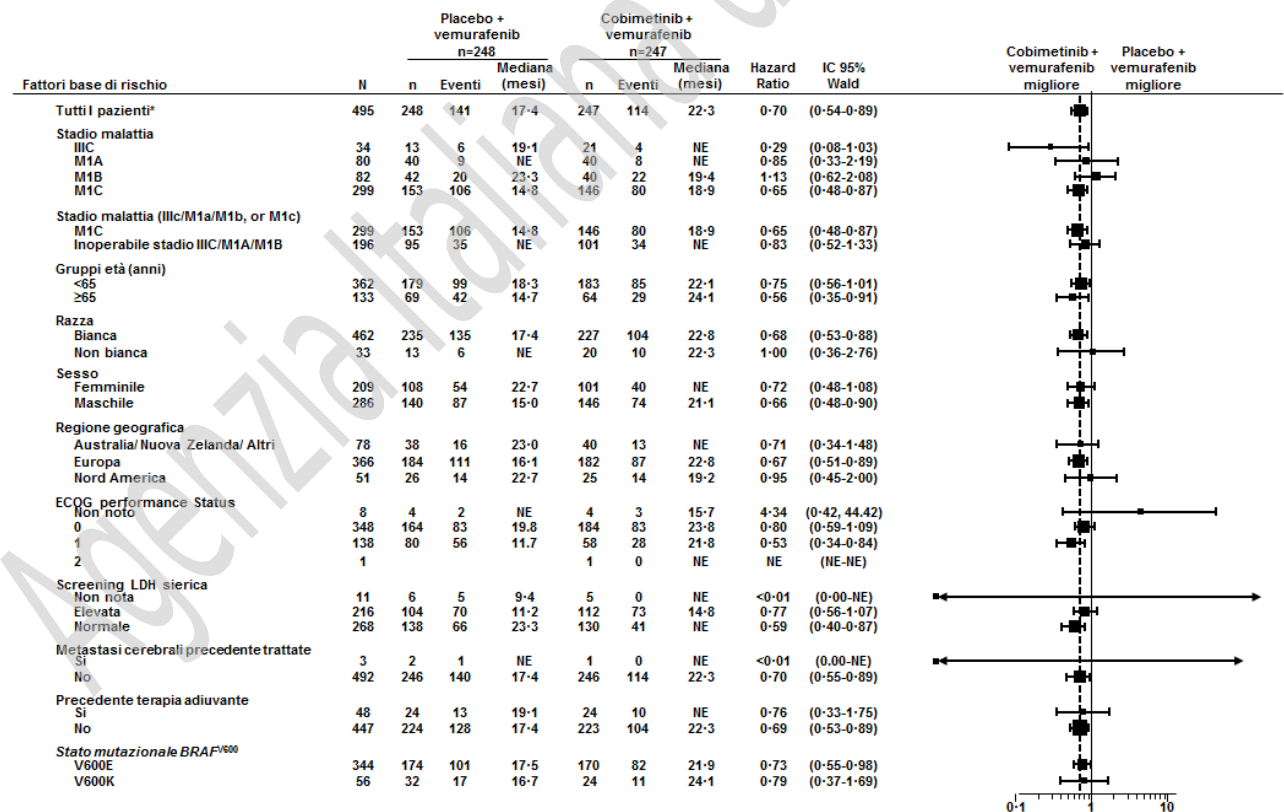


Figura 2 Forest plot relativo ai valori di hazard ratio delle analisi per sottogruppi della OS finale – Popolazione Intent to Treat (data di cut-off: 28 agosto 2015)



Lo stato di salute generale / la qualità di vita correlata allo stato di salute riferiti dal paziente sono stati misurati utilizzando il questionario sulla qualità della vita (QLQ-C30) elaborato dall'EORTC. I punteggi per tutti i domini funzionali e per la maggior parte dei sintomi (perdita di appetito, stipsi, insonnia, nausea e vomito, dispnea, dolore, affaticamento) hanno mostrato che la differenza media rispetto al basale è stata simile tra i due bracci di trattamento e non hanno mostrato una variazione clinicamente significativa (tutti i punteggi hanno mostrato una variazione rispetto al basale pari a ≤ 10 punti).

Studio NO25395 (BRIM7)

L'efficacia di Cotellic è stata analizzata nello Studio di fase Ib NO25395, il cui disegno prevedeva la valutazione della sicurezza, della tollerabilità, della farmacocinetica e dell'efficacia di Cotellic in aggiunta a vemurafenib per il trattamento di pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del gene BRAFV600 (come determinato attraverso il Test cobas® 4800 per la mutazione BRAF V600).

Lo studio ha trattato 129 pazienti con Cotellic e vemurafenib: 63 erano naïve al trattamento con inibitore di BRAF e 66 avevano manifestato progressione della malattia nel corso di una precedente terapia con vemurafenib. Dei 63 pazienti naïve al trattamento con inibitore di BRAF, 20 avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per il melanoma in stadio avanzato, che nella maggioranza dei casi (80%) era immunoterapia.

In linea generale, i risultati relativi alla popolazione naïve al trattamento con inibitore di BRAF ricavati dallo Studio NO25395 si sono dimostrati coerenti con quelli provenienti dallo Studio GO28141. I pazienti naïve al trattamento con inibitore di BRAF (n=63) hanno ottenuto un tasso di risposta obiettiva dell'87%, compresa una risposta completa nel 16% dei pazienti. La durata mediana della risposta è stata pari a 14,3 mesi. La PFS mediana per i pazienti naïve al trattamento con inibitore di BRAF è stata di 13,8 mesi, con un tempo mediano di follow-up di 20,6 mesi.

Tra i pazienti trattati con vemurafenib che avevano manifestato progressione della malattia (n=66), il tasso di risposta obiettiva è stato pari al 15%. La durata mediana della risposta è stata di 6,8 mesi. La PFS mediana per i pazienti trattati con vemurafenib che avevano manifestato progressione della malattia è stata di 2,8 mesi, con un tempo mediano di follow-up di 8,1 mesi.

Nei pazienti naïve al trattamento con inibitore di BRAF, la sopravvivenza globale mediana è stata di 28,5 mesi (IC al 95% 23,3-34,6). Nei pazienti che avevano avuto progressione di malattia durante il trattamento con inibitore di BRAF, la sopravvivenza globale mediana è stata di 8,4 mesi (IC al 95% 6,7-11,1).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cotellic in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori solidi maligni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose da 60 mg in pazienti oncologici, cobimetinib ha mostrato un tasso di assorbimento moderato con un T_{max} mediano di 2,4 ore. I valori medi di C_{max} e AUC_{0-24} allo stato stazionario sono risultati pari a, rispettivamente, 273 ng/ml e 4340 ng·h/ml. Il rapporto di accumulo medio allo stato stazionario è stato di circa 2,4 volte.

Cobimetinib presenta una farmacocinetica lineare all'interno dell'intervallo di dosi compreso tra circa 3,5 mg e 100 mg.

In soggetti sani la biodisponibilità assoluta di cobimetinib è stata del 45,9% (IC al 90%: 39,7%, 53,1%). Uno studio di equilibrio della massa umana condotto su soggetti sani ha dimostrato che cobimetinib è stato ampiamente metabolizzato ed eliminato nelle feci. La frazione assorbita è stata pari a circa l'88%, dato indicativo di un elevato assorbimento e di un metabolismo di primo passaggio.

In soggetti sani la farmacocinetica di cobimetinib non subisce alterazioni quando il medicinale viene somministrato a stomaco pieno (pasto standard ad elevato contenuto di grassi) rispetto a quando viene somministrato a digiuno. Cobimetinib può essere assunto con o senza cibo poiché quest'ultimo non ne altera la farmacocinetica.

Distribuzione

Cobimetinib si lega per il 94,8% alle proteine plasmatiche umane *in vitro*. Non è stato osservato un legame preferenziale ai globuli rossi umani (rapporto sangue-plasma: 0,93).

Nei soggetti sani a cui è stata somministrata una dose per via endovenosa di 2 mg di cobimetinib il volume di distribuzione è risultato pari a 1050 l. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti oncologici il volume apparente di distribuzione è stato di 806 l.

Cobimetinib è un substrato della P-gp *in vitro*. Il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica non è noto.

Biotrasformazione

L'ossidazione ad opera del CYP3A e la glucuronidazione ad opera della UGT2B7 sembrano rappresentare le principali vie metaboliche di cobimetinib. Cobimetinib è il componente predominante nel plasma, dove è stata riscontrata l'assenza di metaboliti ossidativi superiori al 10% della radioattività totale circolante e di specifici metaboliti umani. Il medicinale escreto in forma immodificata nelle feci e nelle urine ha rappresentato, rispettivamente, il 6,6% e l'1,6% della dose somministrata, indicando che cobimetinib viene principalmente metabolizzato con un'eliminazione renale minima. Dati *in vitro* mostrano che cobimetinib non è un inibitore di OAT1, OAT3 o OCT2.

Eliminazione

In uno studio di equilibrio della massa umana condotto su soggetti sani è stata analizzata la caratterizzazione di cobimetinib e dei suoi metaboliti. In media, il 94% della dose è stato recuperato entro 17 giorni. Cobimetinib è stato ampiamente metabolizzato ed eliminato nelle feci.

Dopo somministrazione endovenosa di una dose da 2 mg di cobimetinib, la clearance (CL) plasmatica media è stata pari a 10,7 l/h. Dopo somministrazione orale di una dose da 60 mg in pazienti oncologici, la CL media apparente è stata pari a 13,8 l/h.

L'emivita media di eliminazione di cobimetinib dopo somministrazione orale è stata di 43,6 ore (intervallo: 23,1 - 69,6 ore). Pertanto, possono essere necessarie fino a 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento perché cobimetinib possa essere completamente rimosso dalla circolazione sistemica.

Popolazioni particolari

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, sesso, razza, etnia, punteggio ECOG al basale e compromissione renale lieve e moderata non hanno influenzato la farmacocinetica di cobimetinib. L'età e il peso corporeo al basale sono stati rispettivamente identificati come covariate statisticamente significative per la clearance e il volume di distribuzione di cobimetinib. L'analisi di sensibilità, tuttavia, suggerisce che nessuna di queste due covariate abbia avuto un impatto clinicamente rilevante sull'esposizione allo stato stazionario.

Sesso

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, comprendente 210 donne e 277 uomini, il sesso non influenza l'esposizione a cobimetinib.

Anziani

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, comprendente 133 pazienti di età ≥ 65 anni, l'età non influenza l'esposizione a cobimetinib.

Compromissione renale

Sulla base dei dati preclinici e dello studio di equilibrio della massa umana, cobimetinib viene principalmente metabolizzato con un'eliminazione renale minima. Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale.

L'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata avvalendosi di dati provenienti da 151 pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CRCL] da 60 ml/min a < 90 ml/min), 48 pazienti con compromissione renale moderata (CRCL da 30 ml/min a < 60 ml/min) e 286 pazienti con funzionalità renale normale (CRCL \geq 90 ml/min), ha dimostrato che la CRCL non ha influenzato in maniera significativa l'esposizione a cobimetinib.

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, una compromissione renale lieve o moderata non influenza l'esposizione a cobimetinib. Sono disponibili dati limitati sull'uso di Cotellic in pazienti con severa compromissione renale.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di cobimetinib è stata valutata in 6 soggetti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A), 6 soggetti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B), 6 soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) e 10 soggetti sani. Le esposizioni sistemiche totali a cobimetinib dopo una singola dose sono state simili nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata rispetto ai soggetti sani, mentre i soggetti con compromissione epatica severa hanno mostrato esposizioni inferiori (AUC_{0-∞} media geometrica rapporto di 0,69 rispetto a soggetti sani) considerate clinicamente non significative. Le esposizioni a cobimetinib libero sono state simili tra i soggetti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale mentre i soggetti con compromissione epatica severa hanno mostrato esposizioni circa 2 volte più elevate (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi finalizzati all'analisi della farmacocinetica di cobimetinib nei pazienti in età pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con cobimetinib. Gli studi di genotossicità standard condotti su cobimetinib sono risultati negativi.

Non sono stati eseguiti studi specifici con cobimetinib sull'animale per valutare l'effetto sulla fertilità. In studi di tossicologia sono state osservate alterazioni degenerative nei tessuti riproduttivi, compreso l'aumento dell'apoptosi/necrosi delle cellule del corpo luteo e della vescicola seminale, delle cellule epiteliali epididimali e vaginali nei ratti e delle cellule epiteliali epididimali nei cani. La rilevanza clinica non è nota.

Quando somministrato a femmine di ratto gravide, cobimetinib ha causato embrioletalità e malformazioni fetali a carico dei grandi vasi sanguigni e del cranio a esposizioni sistemiche simili all'esposizione umana alla dose raccomandata.

La sicurezza cardiovascolare di cobimetinib in associazione con vemurafenib non è stata valutata *in vivo*. In base a dati *in vitro*, cobimetinib ha prodotto un'inibizione moderata del canale ionico hERG (IC₅₀ = 0,5 μ M [266 ng/ml]), circa 18 volte superiore alle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) alla dose di 60 mg destinata alla commercializzazione (C_{max} non legata = 14 ng/ml [0,03 μ M]).

In linea generale, studi di tossicità nei ratti e nei cani hanno identificato alterazioni degenerative reversibili a carico di midollo osseo, tratto gastrointestinale, cute, timo, surreni, fegato, milza, linfonodi, reni, cuore, ovaie e vagina a esposizioni plasmatiche inferiori ai livelli di efficacia clinica. Le tossicità dose-limitanti hanno compreso ulcerazioni cutanee, essudati di superficie e acantosi nel

ratto, nonché infiammazione cronica attiva e degenerazione a carico dell'esofago associate a gastroenteropatia di vario grado nei cani.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute condotto su ratti giovani, le esposizioni sistemiche a cobimetinib sono risultate da 2 a 11 volte maggiori 10 giorni dopo la nascita rispetto a 38 giorni dopo la nascita, laddove le esposizioni erano simili a quelle nei ratti adulti. Nei ratti giovani la somministrazione di cobimetinib ha comportato alterazioni analoghe a quelle osservate negli studi cardine di tossicità sugli esemplari adulti, comprese alterazioni degenerative reversibili a carico di timo e fegato, riduzione del peso della milza e della tiroide/paratiroide, aumento di fosforo, bilirubina e della massa eritrocitaria, e diminuzione dei trigliceridi. La mortalità si è verificata in animali giovani a una dose (3 mg/kg), che non ha portato a mortalità negli animali adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica (E468)

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento con film

Polivinile alcool

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco (E 553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/PVDC contenente 21 compresse. Ciascuna confezione contiene 63 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1048/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Germany

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).