Cotellic®

(hemifumarato de cobimetinibe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Comprimido revestido de 20 mg

Cotellic® **Roche**

hemifumarato de cobimetinibe

Inibidor seletivo das quinases tirosina-treonina MEK1 e MEK2

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de 20 mg, em caixa que contém 63 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Via oral

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Princípio ativo: 22,20 mg de hemifumarato de cobimetinibe (equivalente a 20 mg de cobimetinibe)
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Cotellic®, em combinação com vemurafenibe, é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressecável ou metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Melanoma irressecável ou metastático

Estudo GO28141[1]
O estudo GO28141 é um estudo Fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo para avaliar a segurança e a eficácia de **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe, quando comparado com vemurafenibe mais placebo, em pacientes previamente não tratados com melanoma positivo para mutação BRAF V600 localmente avançado irressecável (estágio IIIc) ou metastático (estágio IV). Esse estudo não incluiu pacientes que progrediram após tratamento com um inibidor BRAF ou MEK.
As características basais incluíram: 58% dos pacientes eram do sexo masculino, a mediana da idade foi de 55 anos (intervalo de 23 a 88 anos), 60% apresentavam melanoma metastático estágio M1c, e a proporção de pacientes com lactato desidrogenase (LDH) elevada foi de 46,3% no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe e 43,0% no braço com placebo mais vemurafenibe.
Depois da confirmação de uma mutação BRAF V600 usando o teste de mutação cobas® 4800 BRAF V600, 495 pacientes com melanoma localmente avançado irressecável ou metastático foram randomizados para receber:
- Placebo, uma vez por dia, nos dias 1 – 21 de cada ciclo de tratamento de 28 dias, e 960 mg de vemurafenibe, duas vezes por dia, nos dias 1 – 28; ou
- **Cotellic®**, 60 mg, uma vez por dia, nos dias 1 – 21 de cada ciclo de tratamento de 28 dias, e 960 mg de vemurafenibe, duas vezes por dia, nos dias 1 – 28.

A sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador (Inv) foi o desfecho primário. Desfechos secundários de eficácia incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva, duração da resposta e SLP, avaliados por um comitê independente de revisão (CIR).
Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela a seguir.

Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo GO28141

	Cotellic® + vemurafenibe N = 247	**Placebo + vemurafenibe N = 248**
Desfecho primário		
SLP (Inv)[a,g]		
Mediana (estimativa Kaplan-Meier - KM - meses) IC 95%	9,9 (9,0; NE)	6,2 (5,6; 7,4)

Razão de risco (IC 95%)	0,51 (0,39; 0,68) (valor de p < 0,0001)	
Desfechos secundários principais		
SLP (CIR)[b, c]		
Mediana (estimativa KM - meses) IC 95%	11,3 (8,5; NE)	6,0 (5,6; 7,5)
Razão de risco (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,79) (valor de p = 0,0003)	
SG		
Mediana (estimativa KM – meses) IC 95%	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Razão de risco (IC 95%)[c]	0,70 (IC 95%: 0,55; 0,90) (valor de p = 0,0050[e])	
Taxa de resposta objetiva[a]	167 (67,6%)	111 (44,8%)
IC 95% para taxa de resposta objetiva[d]	(61,4%; 73,4%)	(38,5%; 51,2%)
Diferença em taxa de resposta objetiva% (95% CI[f])	22,85 (14,13; 31,58) (valor de p < 0,0001)	
Melhor resposta global		
Resposta completa	25 (10,1%)	11 (4,4%)
Resposta parcial	142 (57,5%)	100 (40,3%)
Doença estável	49 (19,8%)	105 (42,3%)
Duração de resposta		
Duração mediana de resposta (meses)	NE	7,3
IC 95% para mediana	9,3; NE	5,8; NE

[a] Avaliado e confirmado pelo investigador (Inv) usando RECIST v1.1.
[b] Avaliado e confirmado por um comitê independente de revisão (CIR) que utilizou RECIST v1.1.
[c] Análise estratificada por região geográfica e classificação de metástases (estágio da doença).
[d] Utilizando-se o método de Clopper-Pearson.
[e] O valor de p para SG (0,0050) cruzou o limite predeterminado (valor de p < 0,0499).
[f] Usando método Hauck-Anderson.
[g] Veja texto de discussão de análise de SLP post-hoc.
NE = não passível de avaliação.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (Inv) – População com intenção de tratamento

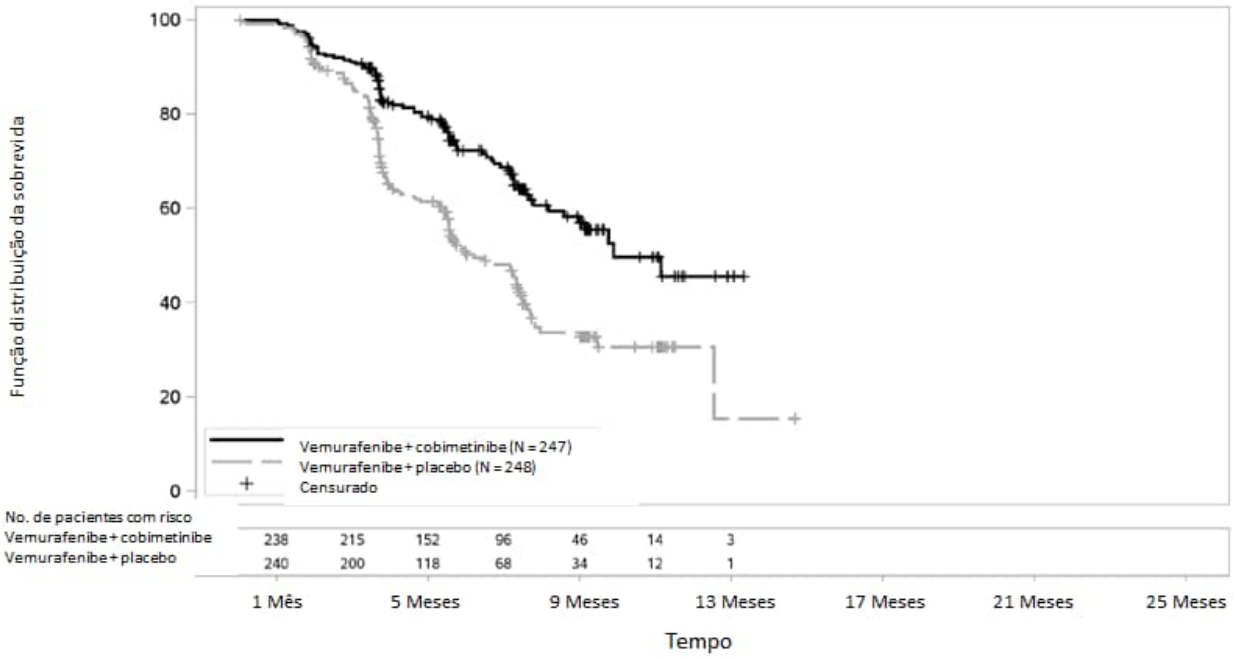


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global final – População com intenção de tratamento

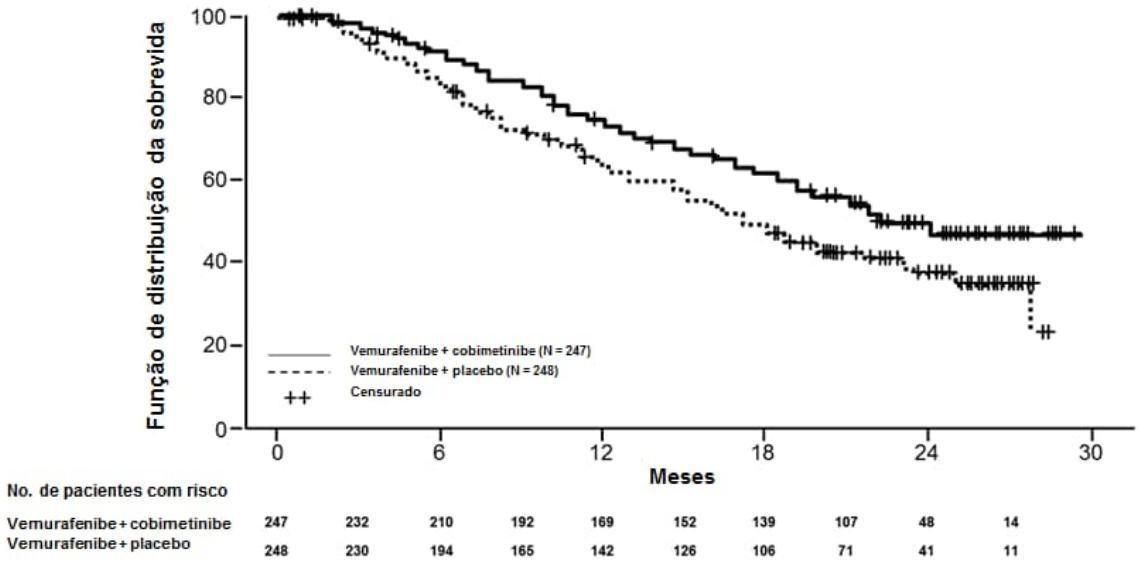
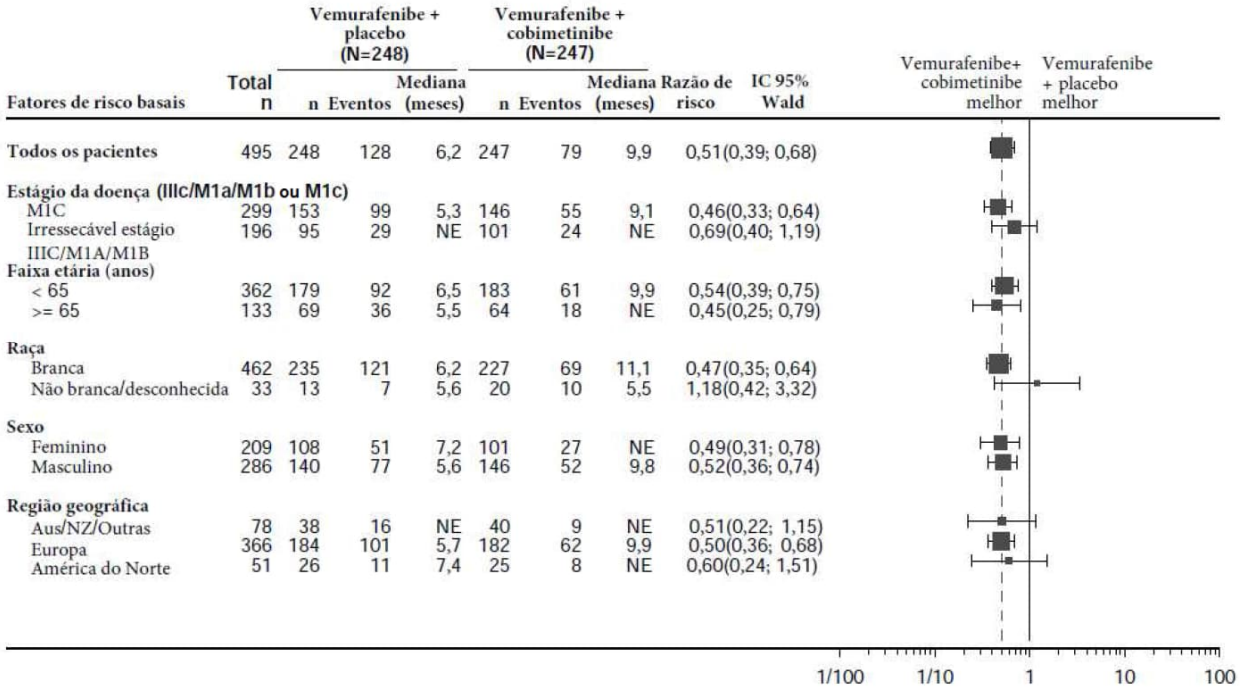


Figura 3: Gráfico Forest Plot para razões de risco da análise de subgrupo de sobrevida livre de progressão – População com intenção de tratamento



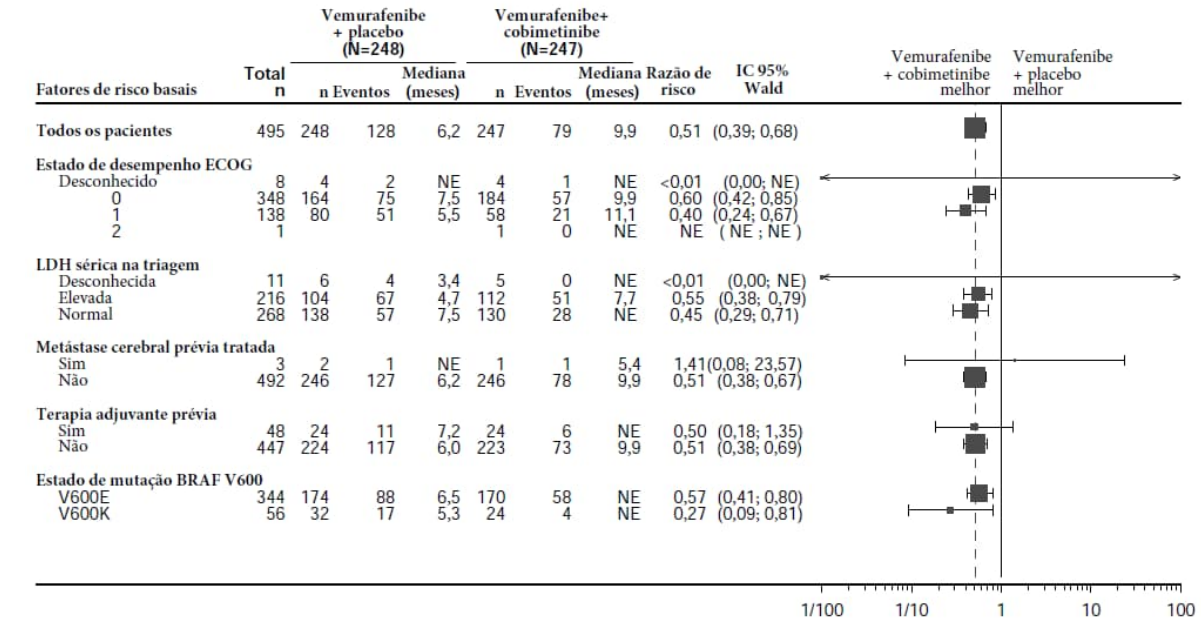
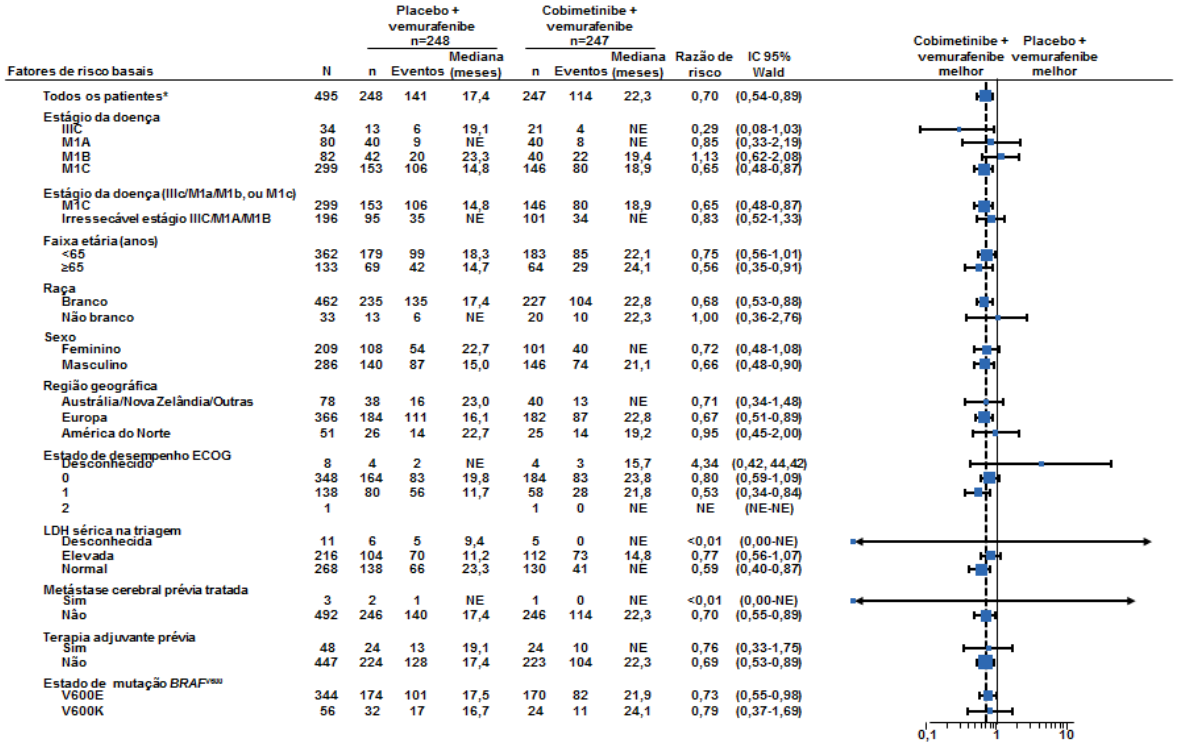


Figura 4: Gráfico Forest Plot para razões de risco da análise de subgrupo de sobrevida global final – População com intenção de tratamento



Adicionalmente, a mediana da SLP de 12,3 meses (IC 95% 9,5; 13,4) foi observada no braço **Cotellic®** mais vemurafenibe comparado com 7,2 meses (IC 95% 5,6; 7,5) no braço placebo mais vemurafenibe [razão de risco 0,58 (0,46; 0,72)] em uma análise *post hoc*. A mediana de acompanhamento de pacientes foi de 14,2 meses.

A situação geral de saúde / qualidade de vida relacionada à saúde, gravidade dos sintomas e interferência funcional dos sintomas de acordo com relato do paciente foram medidas para cada braço de tratamento por intermédio do questionário EORTC QLQ-C30. Os escores para todos os domínios de função (cognitivo, emocional, social, funcional e físico) e a maioria dos sintomas (perda de apetite, constipação, náuseas e vômitos, dispneia, dor, fadiga) mostraram que a alteração média em comparação ao valor basal foi similar entre os dois braços de tratamento e não demonstraram alteração clinicamente significativa (todos os escores tiveram alteração $\leq$ 10 pontos em relação ao valor basal) e foram similares entre os dois braços de tratamento. Pacientes no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe apresentaram piora significativa de diarreia em relação ao valor basal apenas no dia 15 do ciclo 1 e dia 15 do ciclo 2, conforme avaliado pelo EORTC QLQ-C30, mas não em momentos subsequentes.

Estudo NO25395[2]

A eficácia de **Cotellic®** foi avaliada no estudo Fase Ib, NO25395, que foi desenhado para avaliar segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia de **Cotellic®**, quando adicionado a vemurafenibe para tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF V600 (conforme detecção pelo teste de mutação cobas® 4800 BRAF V600) irressecável ou metastático.

Esse estudo incluiu 129 pacientes tratados com **Cotellic®** e vemurafenibe: 63 não receberam tratamento prévio com inibidor BRAF (BRAFi) e 66 pacientes tinham progredido anteriormente durante terapia prévia com vemurafenibe. Na população de pacientes sem tratamento prévio com inibidor BRAF (n = 63), 20 pacientes (32%) tinham recebido terapia sistêmica prévia.

Os resultados da população sem tratamento prévio com BRAFi do estudo NO25395 foram em geral compatíveis com os do estudo GO28141. Os pacientes sem tratamento prévio com BRAFi (n = 63) atingiram taxa de resposta objetiva de 87%, incluindo uma resposta completa em 16% dos pacientes. A duração mediana de resposta foi de 14,3 meses. A mediana de SLP para pacientes sem tratamento prévio com BRAFi foi de 13,8 meses, com um tempo mediano de acompanhamento de 20,6 meses.

Entre os pacientes que haviam apresentado progressão prévia ao vemurafenibe (n = 66), a taxa de resposta objetiva foi de 15%. A duração mediana de resposta foi de 6,8 meses. A mediana de SLP para pacientes que tinham progredido com vemurafenibe foi de 2,8 meses.

Referências bibliográficas

1. Study GO28141 (coBRIM): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study evaluating

the safety and efficacy of cobimetinib used in combination with vemurafenib (Zelboraf) as compared to vemurafenib alone, in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable locally advanced or metastatic melanoma.

2.Clinical Study Report NO25395 (BRIM 7): Primary Clinical Study Report (NO25395) − A Phase Ib, open label, dose-escalation study evaluating the safety, tolerability and pharmacokinetics of vemurafenib in combination with GDC-0973 (cobimetinib) when administered in BRAFV600E mutation–positive patients previously treated (but without prior exposure to BRAF or MEK inhibitor therapy) or previously untreated for locally advanced / unresectable or metastatic melanoma or those who have progressed after treatment with vemurafenib. Report No. 1057300, May 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) / quinase regulada por sinal extracelular (MEK) é uma via de sinalização chave que regula a proliferação celular, regulação do ciclo celular, sobrevida da célula, angiogênese e migração celular.

Cotellic® é um inibidor alostérico altamente seletivo disponível por via oral que bloqueia a MEK1/2. Foi demonstrada elevada potência inibitória em ensaios bioquímicos e de base celular, bem como ampla atividade antitumoral *in vivo* em modelos de xenoenxerto de tumor, incluindo aqueles com mutação para BRAF e KRAS.

Em estudos bioquímicos e estruturais, **Cotellic®** demonstrou interagir com MEK de forma menos suscetível às alterações conformacionais dinâmicas observadas com o estado de fosforilação de MEK. Como resultado, **Cotellic®** mantém afinidade de ligação e atividade inibitória quando MEK se torna fosforilada. Por causa desse mecanismo de inibição alostérico distinto, **Cotellic®** demonstrou atividade mais potente em linhagens de células cancerosas e tumores com níveis elevados de MEK fosforilada, como se observa frequentemente em tumores com mutação BRAF.

Em estudos pré-clínicos, o tratamento de células cancerosas e tumores com desregulação MAPK com **Cotellic®** resultou na inibição de fosforilação de ERK1/2, os únicos substratos conhecidos de MEK1/2. A mediação funcional da via MAPK é dependente da atividade ERK1/2 que fosforila alvos de proteína no citoplasma e no núcleo que induzem a progressão do ciclo celular, proliferação, sobrevida e migração celulares. **Cotellic®**, portanto, opõe-se à atividade pró-mitogênica e oncogênica induzida pela via MAPK por meio da inibição do nó de sinalização MEK 1/2.

Ao atingir simultaneamente BRAF e MEK, a combinação de vemurafenibe e **Cotellic®** inibe a reativação da via MAPK por meio de MEK1/2, o que resulta na inibição mais potente da sinalização, maior apoptose de células tumorais e melhores respostas tumorais em modelos pré-clínicos, quando se compara com vemurafenibe apenas.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas para cobimetinibe foram determinadas em pacientes com câncer e indivíduos saudáveis em estudos de Fase I.

No protocolo NO25395 (n=129), o tempo até a resposta foi avaliado em pacientes com resposta confirmada. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante o tratamento no estudo. Entre os 65 pacientes com resposta confirmada tratados com cobimetinibe em combinação com vemurafenibe, o tempo mediano até a resposta foi de 1,38 mês (variação: 1,2 a 6,2), consistente com tempo da primeira avaliação tumoral pós-basal.

Absorção

Após administração oral de 60 mg em pacientes com câncer, cobimetinibe apresentou taxa de absorção moderada, com uma mediana de $T_{máx}$ de 2,4 horas. As médias de $C_{máx}$ e ASC_{0-24h}, em estado de equilíbrio, foram de 273 ng/mL e 4.340 ng.h/mL, respectivamente. A média da razão de acúmulo em estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 2,4 vezes.

Cobimetinibe tem farmacocinética linear no intervalo de doses de, aproximadamente, 3,5 mg a 100 mg.

A biodisponibilidade absoluta de cobimetinibe foi de 45,9% (IC 90%: 39,7%; 53,1%) em indivíduos saudáveis. Um estudo de equilíbrio de massa em humanos foi conduzido em indivíduos saudáveis e mostrou que cobimetinibe foi extensivamente metabolizado e eliminado nas fezes. A fração absorvida foi de, aproximadamente, 88%, indicando elevada absorção e metabolismo de primeira passagem.

A farmacocinética do cobimetinibe não se alterou quando foi administrado após alimentação (refeição rica em gordura), em comparação com jejum em indivíduos saudáveis. Como o alimento não altera a farmacocinética do cobimetinibe, ele pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Cobimetinibe é 94,8% ligado a proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. Não se observou ligação preferencial a eritrócitos humanos (razão de sangue para plasma 0,93).

O volume de distribuição foi de 1.050 L em indivíduos saudáveis que receberam dose intravenosa (IV) de 2 mg. O volume aparente de distribuição foi de 806 L em pacientes com câncer baseado em análise de farmacocinética populacional.

Metabolismo
Cobimetinibe e seus metabólitos foram caracterizados em estudo de equilíbrio de massa em indivíduos saudáveis.
Em média, 94% da dose foi recuperada dentro de 17 dias. Cobimetinibe foi extensivamente metabolizado e eliminado nas fezes. Nenhum metabólito foi predominante isoladamente.
A oxidação por CYP3A e glicoronidação por UGT2B7 parecem ser as principais vias de metabolismo de cobimetinibe. Cobimetinibe é a porção predominante no plasma. Não se observou nenhum metabólito oxidativo com mais que 10% da radiatividade circulante total nem metabólitos humanos específicos no plasma. O fármaco inalterado nas fezes e na urina representou 6,6% e 1,6% da dose administrada, respectivamente, o que indica que cobimetinibe é primariamente metabolizado com pouca eliminação renal.

Eliminação
Após administração IV de uma dose de 2 mg de cobimetinibe, a depuração plasmática média foi de 10,7 L/h. A média de depuração aparente após a administração oral de 60 mg em pacientes com câncer foi de 13,8 L/h.
A média da meia-vida de eliminação após administração oral de cobimetinibe foi de 43,6 horas (intervalo: 23,1 a 69,6 horas).

Imunogenicidade
Não há dados a serem reportados.

Farmacocinética em populações especiais
Com base em uma análise farmacocinética populacional, gênero, raça, etnia, ECOG basal, comprometimento renal leve ou moderado não afetou a farmacocinética de cobimetinibe. Idade e peso basais foram identificados como covariáveis estatisticamente significativas para a depuração e o volume de distribuição de cobimetinibe, respectivamente. No entanto, a análise de sensibilidade sugere que nenhuma dessas covariáveis tiveram um impacto clinicamente significativo sobre a exposição em estado de equilíbrio.

População geriátrica: dados obtidos a partir de 133 paciente geriátricos ≥ 65 anos demonstram que a idade não tem efeito na exposição de cobimetinibe.

Comprometimento renal: com base em dados pré-clínicos e no estudo de equilíbrio de massa humano, cobimetinibe é principalmente metabolizado, com eliminação renal mínima. Não foi conduzido nenhum estudo formal de farmacocinética em pacientes com insuficiência renal.
Uma análise farmacocinética populacional que utilizou dados de 151 pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 60 a menos do que 90 mL/min), 48 pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 a menos do que 60 mL/min) e 286 pacientes com função renal normal (depuração de creatinina maior ou igual a 90 mL/min) mostrou que a depuração de creatinina não tem influência significativa na exposição de cobimetinibe.
A insuficiência renal leve a moderada não influencia a exposição de cobimetinibe com base na análise de farmacocinética populacional. A potencial necessidade de um ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal grave não pode ser determinada por causa dos dados limitados.

Insuficiência hepática: a farmacocinética de cobimetinibe foi avaliada em 6 indivíduos com insuficiência hepática leve (Child Pugh A), 6 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B), 6 indivíduos com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) e 10 indivíduos saudáveis. As exposições sistêmicas após uma dose única de cobimetinibe foram similares em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada, comparadas com as de indivíduos sadios. Os indivíduos com insuficiência hepática grave tiveram exposições sistêmicas menores de cobimetinibe (razão médica geométrica ASC0−∞ de 0,69 comparada a indivíduos sadios), não sendo considerada clinicamente significativa. Portanto, não é recomendado ajuste de dose de **Cotellic®** em pacientes com insuficiência hepática (vide itens “Posologia – Instruções especiais para dose” e “Advertências e Precauções – Anormalidades laboratoriais hepáticas”).

Gênero: Dados obtidos a partir de 210 mulheres e 277 homens demonstram que o gênero não tem efeito na exposição de cobimetinibe.

Segurança não-clínica

Carcinogenicidade
Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com **Cotellic®**.

Genotoxicidade
Estudos padrão de genotoxicidade com cobimetinibe foram todos negativos.

Comprometimento da fertilidade
Não foram realizados estudos em animais dedicados à fertilidade com **Cotellic®**.
Nos estudos de toxicologia, foram observadas alterações degenerativas em tecidos reprodutivos, que incluem aumento de apoptose / necrose de corpo lúteo e vesícula seminal, epidídimo e células do epitélio vaginal em ratos e células epiteliais do epidídimo em cães. O efeito de cobimetinibe sobre a fertilidade humana é desconhecido.

Toxicidade reprodutiva
Quando administrado a ratas prenhes cobimetinibe causou embrioletalidade e malformações fetais dos grandes vasos e do crânio, em exposições sistêmicas aproximadamente 0,9 a 1,4 vez a exposição ASC plasmática clínica humana.

Outros

Prolongamento QT
Não foi observado nenhum efeito clínico aditivo na prolongação do intervalo QT quando os pacientes são tratados com **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe. *In vitro*, cobimetinibe resultou na inibição moderada do canal de íons hERG (IC_{50} = 0,5 μM [266 ng/mL]), o que é, aproximadamente, 18 vezes maior que as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) na dose de 60 mg ($C_{máx}$ não ligado = 14 ng/mL [0,03 μM]).

Avaliação de toxicidade geral
Estudos de toxicidade em ratos e cães identificaram alterações degenerativas geralmente reversíveis em medula óssea, trato gastrintestinal, pele, timo, glândula adrenal, fígado, baço, nódulos linfáticos, rins, coração, ovário e vagina em exposição plasmática abaixo dos níveis de eficácia clínica.

Estudos não clínicos não revelaram nenhum outro risco especial para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Cotellic® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a cobimetinibe ou a qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Consulte as informações descritas na(s) bula(s) de medicamento(s) usado(s) em combinação.
Antes de iniciar o tratamento com **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe, pacientes precisam ter seu estado tumoral de melanoma positivo para mutação BRAF V600 confirmado por teste validado.
Há dados limitados em pacientes utilizando **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe que progrediram após tratamento anterior com inibidor BRAF. Esses dados mostram que a eficácia da combinação será menor nesses pacientes (vide item "Resultados de eficácia", subitem "Estudo NO25395"). **Cotellic®** deve ser utilizado com cautela nessa população, considerando o risco-benefício do tratamento e doença.
Não foi avaliada a eficácia e segurança de **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe em pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 que apresentem metástase cerebral.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Atenção: Contém 36 mg de lactose/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Hemorragia

Hemorragia, incluindo grandes hemorragias definidas como sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, pode ocorrer com **Cotellic®** (vide item "Reações Adversas").

Deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco adicionais para hemorragia, como metástases cerebrais, e/ou em pacientes que usam medicações concomitantes que aumentam o risco de hemorragia (incluindo antiagregantes plaquetários ou terapias anticoagulantes).

Consulte as informações no item "Posologia e Modo de Usar" para manejo da hemorragia.

Retinopatia serosa

Retinopatia serosa (acúmulo de líquido entre as camadas da retina) foi observada em pacientes tratados com inibidores MEK, inclusive **Cotellic®** (vide item "Reações adversas"). A maioria dos eventos foi reportada como coriorretinopatia ou descolamento de retina.

A mediana do tempo até o início dos eventos de retinopatia serosa foi de 1 mês (intervalo de 0 a 9 meses). A maioria dos eventos observados em estudos clínicos foi resolvida ou melhorada até o grau 1 assintomático após a interrupção ou redução da dose.

Para pacientes que relatam distúrbios visuais novos ou piora dos existentes recomenda-se uma avaliação oftalmológica. Caso a retinopatia serosa seja diagnosticada, o tratamento com **Cotellic®** deve ser suspenso até que os sintomas visuais melhorem para grau $\leq$ 1. A retinopatia serosa pode ser manejada, optando-se por interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (vide item "Posologia e modo de usar", Tabela 2).

Disfunção ventricular esquerda

Foi relatada redução na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em relação ao valor basal em pacientes recebendo **Cotellic®** (vide item "Reações adversas"). O tempo mediano para o início dos eventos foi de 4 meses (1 – 13 meses).

A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento para estabelecer valores basais e, depois, após o primeiro mês de tratamento e, pelo menos, a cada 3 meses ou quando indicado clinicamente até a descontinuação do tratamento. A redução de FEVE em relação ao valor basal pode ser manejada com a interrupção de tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (vide item "Posologia e modo de usar", subitem "Disfunção ventricular esquerda").

Todos os pacientes que reiniciarem o tratamento com uma redução da dose de **Cotellic®** devem fazer medidas de FEVE após, aproximadamente, 2 semanas, 4 semanas, 10 semanas, 16 semanas e depois de acordo com indicação clínica.

Pacientes com uma FEVE basal abaixo do limite inferior de normalidade (LIN) institucional ou abaixo de 50% não foram estudados.

Anormalidades laboratoriais hepáticas

Anormalidades laboratoriais hepáticas podem ocorrer quando **Cotellic®** é administrado em combinação com vemurafenibe e quando vemurafenibe é administrado sozinho (por favor, consulte as informações descritas na bula de vemurafenibe).

Foram observadas anormalidades laboratoriais hepáticas em pacientes utilizando **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe, especificamente aumento de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP) (vide item "Reações adversas – Alterações laboratoriais").

Monitore os valores hepáticos anormais através de testes de laboratório para função hepática antes de iniciar o tratamento em combinação e mensalmente durante o tratamento ou mais frequentemente, se clinicamente indicado.

Gerencie anormalidades laboratoriais hepáticas grau 3 com interrupção de tratamento ou redução de dose de vemurafenibe. Gerencie anormalidades laboratoriais hepáticas grau 4 com interrupção de dose, redução ou

descontinuação de tratamento com **Cotellic®** e vemurafenibe (vide item ”Posologia e modo de usar”, Tabela 2).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática mensalmente, ou mais frequente, se clinicamente indicado.

Rabdomiólise e elevações de creatina fosfoquinase (CPK)

Rabdomiólise tem sido relatada em pacientes recebendo **Cotellic®** (vide item “Reações Adversas”).

Interrompa tratamento com **Cotellic®** se rabdomiólise for diagnosticada, e monitore os níveis de CPK e outros sintomas até a melhora. Dependendo da gravidade da rabdomiólise, pode ser necessária uma redução de dose ou a descontinuação do tratamento (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Elevações de CPK grau 3 e 4, incluindo elevações assintomáticas acima da linha de base, também ocorreram em pacientes que receberam **Cotellic®** com Zelboraf® em ensaios clínicos (vide item “Reações Adversas”). O tempo mediano para a primeira ocorrência de elevações de CPK graus 3 ou 4, foi de 16 dias (intervalo: 11 dias a 10 meses); o tempo mediano para resolução completa foi de 16 dias (intervalo: 2 dias a 15 meses).

Os níveis séricos de CPK e de creatinina devem ser medidos antes do início do tratamento, para estabelecer valores de referência basais, e depois monitorados mensalmente durante o tratamento, ou como clinicamente indicado. Se o nível sérico de CPK estiver elevado, verifique se há sinais e sintomas de rabdomiólise ou outras causas. Dependendo da gravidade dos sintomas ou da elevação de CPK a interrupção do tratamento, redução da dose ou a descontinuação do tratamento pode ser necessária (vide item "Posologia e Modo de Usar").

Efeitos de outros produtos medicinais em cobimetinibe

Sendo cobimetinibe um substrato sensível da CYP3A, a administração concomitante de inibidores ou indutores da CYP3A pode alterar as concentrações de cobimetinibe. A administração concomitante de potentes inibidores ou indutores da CYP3A não é recomendada. Inibidores ou indutores moderados da CYP3A devem ser utilizados com cautela quando coadministrados com cobimetinibe (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

Abuso e dependência ao fármaco

Não há dados a serem reportados.

Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Cotellic® pode ter pouca influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. Coriorretinopatia, visão turva ou descolamento da retina podem ocorrer durante o tratamento com **Cotellic®** (vide item “9. Reações Adversas”).

Até o momento, não há informações de que **Cotellic®** possa causar doping.

Uso em populações especiais

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Fertilidade

O efeito de cobimetinibe na fertilidade humana é desconhecido. Não foram realizados estudos dedicados a fertilidade em animais com **Cotellic®**.

Contracepção

Utilize duas formas eficazes de contracepção durante o tratamento com **Cotellic®** e até, pelo menos, três meses após a descontinuação do tratamento.

Gravidez

Cotellic® não é recomendado durante a gravidez.

Não existem dados relativos ao uso de **Cotellic®** em gestantes. Quando administrado em ratas prenhes, cobimetinibe provocou embrioletalidade e malformações fetais de grandes vasos e crânio em exposições clinicamente relevantes (vide item "Características farmacológicas – toxicidade reprodutiva").

Parto e trabalho de parto
Não foi estabelecido o uso seguro de **Cotellic®** durante o trabalho de parto e o parto.

Amamentação
Não se sabe se **Cotellic®** é excretado no leite materno humano. Não foram conduzidos estudos para avaliar o impacto de **Cotellic®** na produção de leite ou a presença no leite materno. Como o potencial de dano ao lactente é desconhecido, deve-se optar por recomendar o aleitamento materno ou administrar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso pediátrico
A segurança e a eficácia de **Cotellic®** em crianças e adolescentes (< 18 anos) ainda não foram estabelecidas.

Uso geriátrico
A idade não tem efeito na exposição de **Cotellic®** (vide item "Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais").

Insuficiência renal
Não se recomenda o ajuste da dose a pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, com base em análise farmacocinética populacional. A segurança e a eficácia de **Cotellic®** não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal grave (vide item "Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais").

Insuficiência hepática
Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item "Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais"). Alterações laboratoriais hepáticas podem ocorrer quando **Cotellic®** é utilizado em combinação com vemurafenibe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicações concomitantes sobre cobimetinibe

Inibidores / indutores da CYP3A
Cobimetinibe é metabolizado pela CYP3A, e a ASC de cobimetinibe aumentou, aproximadamente, 7 vezes na presença de um potente inibidor da CYP3A (itraconazol) em indivíduos saudáveis. Como cobimetinibe é um substrato sensível da CYP3A, é provável que as exposições de cobimetinibe sejam mais baixas na presença de indutores de CYP3A. Portanto, a administração concomitante de indutores e inibidores potentes da CYP3A não é recomendada. Deve-se ter cautela quando cobimetinibe for coadministrado com indutores e inibidores moderados da CYP3A.

Antiácidos
A farmacocinética de cobimetinibe não é alterada pela coadministração de um inibidor de bomba de prótons. Cobimetinibe foi administrado na presença de rabeprazol (um inibidor de bomba de prótons) em indivíduos saudáveis para determinar o efeito do aumento do pH gástrico. Portanto, elevações do pH gástrico não afetam a absorção de cobimetinibe.

Efeitos de cobimetinibe sobre medicações concomitantes
Substratos da CYP
Dados *in vitro* indicam que cobimetinibe é um inibidor da CYP3A e CYP2D6. Um estudo clínico de interação medicamentosa em pacientes com câncer mostrou que as concentrações plasmáticas de midazolam (um substrato sensível da CYP3A) e dextrometorfano (um substrato sensível da CYP2D6) não se alteraram na presença de cobimetinibe. Portanto, cobimetinibe pode ser coadministrado com medicações que sejam substratos de CYP3A e CYP2D6.

Outros agentes anticâncer
Vemurafenibe
Não há evidência de nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa entre **Cotellic®** e vemurafenibe em pacientes com melanoma irressecável ou metastático.

Efeitos de transportadores sobre cobimetinibe
Estudos *in vitro* mostram que cobimetinibe é um substrato de glicoproteína-P (gp-P). Estudos *in vitro* também mostram que cobimetinibe não é um substrato da proteína resistente ao câncer de mama (BCRP).

Estudos *in vitro* mostram que cobimetinibe não é um substrato dos transportadores de captação hepática OATP1B1, OATP1B3 e OCT1.

Efeitos de cobimetinibe sobre transportadores
Dados *in vitro* sugerem que cobimetinibe seja um inibidor fraco a moderado da BCRP e um inibidor fraco de OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. A relevância clínica desses achados não foi investigada.

Cobimetinibe não é um inibidor de gp-P, OAT1, OAT3 ou OCT2. Não é esperado que cobimetinibe possa alterar a metabolização hepática ou excreção renal de drogas que são substratos desses transportadores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenamento
Cotellic® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC).

Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado.
Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

Os comprimidos revestidos de **Cotellic®** são redondos, de coloração branca, com “COB” gravado em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral
A terapia com **Cotellic®** deve ser introduzida e supervisionada somente por um profissional da saúde experiente no tratamento de pacientes com câncer.

Consulte as informações descritas na(s) bula(s) de medicamento(s) usado(s) em combinação.

Pacientes tratados com **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe precisam ter seu estado tumoral de melanoma positivo para mutação BRAF V600 confirmado por teste validado.

Dose padrão
A dose recomendada de **Cotellic®** é de 60 mg (três comprimidos de 20 mg), uma vez ao dia.

Cotellic® é administrado em ciclos de 28 dias. Cada dose de **Cotellic®** é constituída por três comprimidos de 20 mg (que totaliza 60 mg) e deve ser administrada uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos (dias 1 a 21 – período de tratamento), seguidos por uma pausa de 7 dias no tratamento com **Cotellic®** (dias 22 a 28 – pausa do tratamento).
Cada dose de três comprimidos de 20 mg (que totaliza 60 mg) pode ser ingerida com ou sem alimentos (vide item "Características farmacológicas – Absorção"). Os comprimidos de **Cotellic®** devem ser deglutidos inteiros com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Duração de tratamento
O tratamento com **Cotellic®** deve continuar até que o paciente não obtenha mais benefícios ou até o desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Doses atrasadas ou perdidas
Se uma dose planejada de **Cotellic®** for perdida, pode ser administrada até 12 horas antes da dose seguinte, para manter o esquema de dose uma vez ao dia.

Vômitos
Em caso de vômitos após a administração de **Cotellic®**, o paciente não deve tomar uma dose adicional de **Cotellic®** naquele dia, e o tratamento deve ser mantido como prescrito no dia seguinte.

Modificação de dose
Geral
A modificação da dose de **Cotellic®** deve ser baseada na avaliação do prescritor sobre a segurança ou tolerabilidade individual do paciente.

Se forem omitidas doses por toxicidade, essas doses não devem ser repostas. Depois de uma redução da dose, não se deve aumentá-la posteriormente.

A modificação da dose de **Cotellic®** é independente da modificação da dose de medicamentos usados em combinação. A decisão sobre reduzir a dose de cada medicamento deve ser baseada em avaliação clínica.

A tabela a seguir fornece orientações sobre modificação da dose de **Cotellic®**.

Tabela 2: Modificações de dose recomendadas para Cotellic®

Grau (CTC-AE)*	**Dose recomendada de Cotellic®**
Grau 1 ou grau 2 (tolerável)	Sem redução de dose
Grau 2 (intolerável) ou graus 3 e ~~/~~4	
1º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau ≤ 1 e reinicie o tratamento com 40 mg, uma vez ao dia
2º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau ≤ 1 e reinicie o tratamento com 20 mg, uma vez ao dia
3º aparecimento	Considere a descontinuação permanente

* A intensidade de eventos adversos clínicos classificada pelos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos v4.0 (CTC-AE).

Orientação para modificação de dose para reações adversas ao medicamento especificadas

Hemorragia
Eventos grau 4 ou hemorragia cerebral (todos os graus):
Interrompa o tratamento com **Cotellic®.** Descontinue permanentemente o tratamento para eventos hemorrágicos atribuídos ao produto **Cotellic®.**

Eventos grau 3:
Interrompa o tratamento com **Cotellic®**. Não há dados sobre a eficácia da modificação da dose de **Cotellic®** para eventos hemorrágicos. Uma avaliação clínica ponderada deve ser aplicada quando se considerar o reinício do tratamento com **Cotellic®**. A dose de medicamentos usados em combinação pode ser mantida quando o tratamento com **Cotellic®** for interrompido, se clinicamente indicado.

Disfunção ventricular esquerda
Deve ser considerada a descontinuação permanente do tratamento com **Cotellic®** se os sintomas cardíacos forem atribuídos a **Cotellic®** e não houver melhora após interrupção temporária de **Cotellic®**.

Tabela 3: Modificações de dose recomendadas para Cotellic® em pacientes com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em relação ao valor basal

Paciente	**Valor de FEVE**	**Modificação de dose recomendada para Cotellic®**	**Valor de FEVE depois da interrupção do tratamento**	**Dose diária recomendada de Cotellic®**
Assintomático	≥ 50% (ou 40% – 49% e redução absoluta < 10% em relação ao valor basal)	Continuar na dose atual	N/A	N/A
	< 40% (ou 40% – 49% e redução absoluta ≥ 10% em relação ao valor basal)	Interromper o tratamento durante 2 semanas	Redução absoluta < 10% em relação ao valor basal	1ª ocorrência: 40 mg
				2ª ocorrência: 20 mg
				3ª ocorrência: descontinuação permanente
			< 40% (ou redução absoluta ≥ 10% em relação ao valor basal)	Descontinuação permanente
Sintomático	Não se aplica	Interrompa o tratamento durante 4 semanas	Assintomático e redução absoluta < 10% em relação ao valor basal	1ª ocorrência: 40 mg
				2ª ocorrência: 20 mg
				3ª ocorrência: descontinuação permanente
			Assintomático e < 40% (ou redução absoluta ≥ 10% em relação ao valor basal)	Descontinuação permanente
			Sintomático independentemente de FEVE	Descontinuação permanente

Medicamentos usados em combinação podem ser mantidos quando o tratamento com **Cotellic®** for modificado, se clinicamente indicado.

Rabdomiólise e Elevações de creatina fosfoquinase (CPK)

Rabdomiólise ou elevações de CPK sintomáticas:

Interrompa o tratamento com **Cotellic®**. Se a gravidade melhorar em pelo menos um grau dentro de 4 semanas, reinicie o tratamento de **Cotellic®** com uma redução de 20 mg na dose, se clinicamente indicado. A dose de medicamentos usados

em combinação pode ser mantida quando o tratamento com **Cotellic®** for modificado, se clinicamente indicado.

Se a rabdomiólise ou as elevações de CPK sintomáticas não melhorarem dentro de 4 semanas, descontinue permanentemente o tratamento com **Cotellic®**.

Elevações de creatina fosfoquinase assintomáticas

Grau ≤ 3: A administração de **Cotellic®** não precisa ser modificada nem interrompida para manejar elevações assintomáticas de creatina fosfoquinase grau ≤ 3 (vide item "Reações adversas – Alterações laboratoriais").

Grau 4: Interrompa o tratamento com **Cotellic®**. Se houver a melhora para grau ≤ 3 dentro de 4 semanas, reinicie o tratamento de **Cotellic®** com uma redução de 20 mg na dose, se clinicamente indicado. A dose de medicamentos usados em combinação pode ser mantida quando o tratamento com **Cotellic®** for modificado, se clinicamente indicado. Se elevações de CPK não melhorarem para Grau ≤3 dentro de 4 semanas após a interrupção da dose, descontinue permanentemente o tratamento com **Cotellic®**.

Modificações de doses aconselhadas para Cotellic® quando combinadas com vemurafenibe
Anormalidades laboratoriais hepáticas

Alterações laboratoriais hepáticas grau ≤ 2, o tratamento com **Cotellic®** e vemurafenibe deve continuar com a dose prescrita.

Grau 3: continuar o tratamento com **Cotellic®** com a dose prescrita. A dose de vemurafenibe pode ser reduzida, se clinicamente indicado. Por favor, consulte as informações descritas na bula de vemurafenibe.

Grau 4: Interromper os tratamentos com **Cotellic®** e vemurafenibe. Se as anormalidades laboratoriais hepáticas melhorarem para grau ≤ 1 dentro de 4 semanas, reinicie o tratamento com **Cotellic®** com uma redução de 20 mg na dose e vemurafenibe na dose clínica apropriada. Por favor, consulte as informações descritas na bula de vemurafenibe.

Se as anormalidades laboratoriais hepáticas não melhorarem para grau ≤ 1 dentro de 4 semanas ou se houver recorrência de anormalidades laboratoriais hepáticas grau 4, descontinue os tratamentos com **Cotellic®** e vemurafenibe.

Fotossensibilidade
Fotossensibilidade grau ≤ 2 (tolerável): manejada com cuidados de suporte.
Fotossensibilidade grau 2 (intolerável) ou grau ≥ 3: **Cotellic®** e vemurafenibe devem ser interrompidos até a resolução para grau ≤ 1. O tratamento pode ser reiniciado sem nenhuma alteração na dose de **Cotellic®**. A administração de vemurafenibe deve ser reduzida. Por favor, consulte as informações descritas na bula de vemurafenibe.

Erupção cutânea
Eventos de erupção cutânea podem ocorrer tanto no tratamento com **Cotellic®** quanto com vemurafenibe. A dose de **Cotellic®** e / ou vemurafenibe pode ser interrompida e / ou reduzida conforme indicação clínica.

Erupção grau ≤ 2 (tolerável): manejado com cuidados de suporte.

Para erupção grau 2 (intolerável) ou grau ≥ 3:

- Erupção acneiforme: siga recomendações da tabela de modificação geral da dose (Tabela 2) para **Cotellic®**. A administração de vemurafenibe pode ser mantida quando o tratamento com **Cotellic®** for modificado, se clinicamente indicado.

- Erupção não acneiforme ou maculopapular: a administração de **Cotellic®** pode ser mantida sem modificação, se clinicamente indicado. A administração de vemurafenibe pode ser temporariamente interrompida ou reduzida. Por favor, consulte as informações descritas na bula de vemurafenibe.

Instruções especiais para dose
Uso geriátrico: não é necessário ajuste de dose de **Cotellic®** em pacientes com 65 anos ou mais.

Crianças: a segurança e a eficácia de **Cotellic®** em crianças e adolescentes (< 18 anos) ainda não foram estabelecidas.

Insuficiência renal: não se recomenda nenhum ajuste da dose a pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, com base na análise farmacocinética populacional. A segurança e a eficácia de **Cotellic®** não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal grave (vide item "Características farmacológicas – Farmacocinética em Populações Especiais").

Insuficiência hepática: não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item "Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais"). Alterações laboratoriais hepáticas podem ocorrer quando **Cotellic®** é utilizado em combinação com vemurafenibe (vide item "Advertências e precauções").

9. REAÇÕES ADVERSAS
Estudos clínicos

Resumo no perfil de segurança
Um total de 376 pacientes com melanoma irressecável ou metastático e mutação BRAF V600 receberam **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe e, 26 pacientes com neoplasias histiocíticas receberam **Cotellic®** como monoterapia.

Pacientes com melanoma irressecável ou metastático
A segurança de **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe foi avaliada em 247 pacientes com melanoma avançado e mutação BRAF V600 no estudo GO28141.
O tempo mediano até o início das primeiras reações adversas grau ≥ 3 foi de 0,6 mês no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe *versus* 0,8 mês no braço com placebo mais vemurafenibe.
A segurança de **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe foi também avaliada em 129 pacientes com melanoma avançado e mutação BRAF V600 no estudo NO25395. O perfil de segurança no estudo NO25395 foi compatível com o observado no estudo GO28141.

Resumo tabular das reações adversas de estudos clínicos
As reações adversas ao medicamento (RAMs) dos estudos clínicos (tabelas 4 e 5) foram listadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos MedDRA. A tabela 4 resume as RAMs que ocorreram em incidência ≥ 5% (todos os graus) ou em incidência ≥ 2% (graus 3 – 4) dos pacientes tratados com **Cotellic®** em combinação com vemurafenibe no estudo de Fase III. A tabela 5 resume as RAMs ocorrendo em incidência < 5% maior (todos os graus) de pacientes tratados com Cotellic® em combinação com vemurafenibe no estudo de Fase III. A categoria de frequência correspondente para cada RAM é baseada na convenção seguinte: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 a ≤ 1/10), incomum (> 1/1.000 a ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 a ≤ 1/1.000) e muito rara (≤ 1/10.000).

Tabela 4: Resumo das RAMs de incidência ≥ 5% maior (todos os graus) ou de incidência >2% maior (graus 3 – 4) no braço de Cotellic® em relação ao braço controle com pacientes com melanoma irressecável ou metastático.

RAMs	Estudo Fase III - GO28141				Frequência[a] (todos os graus)
	Cotellic® + vemurafenibe (n = 247)		Placebo + vemurafenibe (n = 246)		
	Todos os graus (%)	Graus 3 – 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 – 4 (%)	
Distúrbios do sangue e sistema linfático					
Anemia	13	2	8	2	Muito comum
Distúrbios oculares					
Coriorretinopatia	13	< 1	< 1	–	Muito comum
Visão turva	10	–	2	–	Comum
Descolamento de retina	9	2	< 1	–	Comum
Distúrbios gastrintestinais					
Diarreia	60	6	31	1	Muito comum
Náuseas	41	1	25	1	Muito comum
Vômitos	24	1	13	1	Muito comum
Distúrbios gerais e condições de administração					
Febre	28	2	23	–	Muito comum
Calafrios	10	-	5	-	Comum
Investigações					
Redução da fração de ejeção	9	2	4	1	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição					
Desidratação	4	2	1	–	Comum
Hiponatremia	5	2	1	< 1	Comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo					
Fotossensibilidade[b]	47	4	35	–	Muito comum
Erupção maculopapular	15	7	15	5	Muito comum
Dermatite acneiforme	14	2	9	1	Muito comum
Distúrbios vasculares					
Hipertensão	15	4	8	2	Muito comum

[a] Com base nos eventos adversos de todos os graus do estudo de Fase III GO28141.
[b] Dados combinados incluem relatos de reação de fotossensibilidade, queimadura solar, dermatite solar e elastose actínica.

Tabela 5: Resumo das RAMs (todos os graus) reportados com incidência <5% maior no braço com Cotellic em relação ao braço controle do estudo GO28141

RAMs	Estudo Fase III - GO28141		Frequência: Braço Cotellic + vemurafenibe (todos os graus)
	Braço Cotellic® + vemurafenibe (todos os graus)	Braço placebo + vemurafenibe (todos os graus)	
<u>Distúrbios visuais</u>			
Diminuição da visão	3%	-	Comum

RAMs	Estudo Fase III - GO28141		Frequência: Braço Cotellic + vemurafenibe (todos os graus)
	Braço Cotellic® + vemurafenibe (todos os graus)	Braço placebo + vemurafenibe (todos os graus)	
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Edema periférico	15,3%	11,4%	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Hiperglicemia	3%	1%	Comum
Hipofosfatemia	4%	1%	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Pneumonia	1%	<1%	Comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			
Erupção	40%	38%	Muito comum
Prurido	20,6%	19,2%	Muito comum
Pele seca	14,9%	16,7%	Muito comum
Distúrbios vasculares			
Hemorragia cerebral	1%	-	Comum
Hemorragia do trato gastrintestinal	4%	1%	Comum
Hemorragia do sistema reprodutivo	2%	<1%	Comum
Hematúria	3%	1%	Comum

Descrição de reações adversas selecionadas de estudos clínicos

Hemorragia

Eventos hemorrágicos foram reportados mais frequentemente no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe que no braço com placebo mais vemurafenibe (todos os tipos e graus: 13% *versus* 7%). Frequências maiores foram observadas no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe estão expressas na tabela 5.

A maioria dos eventos foi grau 1 ou 2 e não sério (12% dos pacientes no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe *versus* 7% dos pacientes no braço com placebo mais vemurafenibe). A maioria dos eventos foram resolvidos ou estavam em resolução sem alteração na dose de **Cotellic®**.

Eventos graus 3 – 4 foram observados em 1% dos pacientes em cada braço (vide item "Advertências e Precauções").

Fotossensibilidade

A maioria dos eventos foi grau 1 ou 2, com eventos grau ≥ 3 ocorrendo em 4% dos pacientes no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe *versus* 0% no braço com placebo mais vemurafenibe. Não houve nenhuma tendência aparente no tempo até o início de eventos grau ≥ 3. Eventos de fotossensibilidade grau ≥ 3 no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe foram tratados com medicação tópica primária em conjunto com interrupções de dose de **Cotellic®** e vemurafenibe (vide item "Posologia e modo de usar", Tabela 2).

Não foi observada evidência de fototoxicidade com cobimetinibe em monoterapia.

Carcinoma espinocelular cutâneo, queratoacantoma e hiperqueratose

Em pacientes com melanoma irressecável ou metastático, houve o reporte de carcinoma espinocelular cutâneo com frequência menor no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe que no braço com placebo mais vemurafenibe (todos os graus: 3% *versus* 13%). Queratoacantoma foi reportado com frequência menor no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe que no braço com placebo mais vemurafenibe (todos os graus: 2% *versus* 9%). Hiperqueratose foi reportada

com menor frequência no braço com **Cotellic®** mais vemurafenibe *versus* placebo mais vemurafenibe (todos os graus: 11% *versus* 30%).

Alterações laboratoriais

Tabela 6: Testes laboratoriais hepáticos e outros observados no estudo Fase III GO28141

Teste*	**Cotellic® + vemurafenibe (n = 247) (%)**		**Placebo + vemurafenib (n = 246) (%)**	
	Todos os graus	**Graus 3-4**	**Todos os graus**	**Graus 3-4**
Teste de função hepática				
ALP aumentada	69	7	55	3
ALT aumentada	67	11	54	5
AST aumentada	71	7	43	2
GGT aumentada	62	20	59	17
Bilirrubina sérica aumentada	33	2	43	1
Outras anormalidades laboratoriais				
Creatina fosfoquinase (CPK) sérica aumentada	70	12	14	<1

*Baseado nos dados laboratoriais reportados
ALP – fosfatase alcalina, ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase, GGT – gama-glutamiltransferase, CPK – creatina fosfoquinase

Experiência Pós-comercialização
As reações adversas a seguir foram identificadas no período pós-comercialização com **Cotellic®** (tabela 7). As RAMs são listadas de acordo com as Classes de Sistema e Órgão do MedDRA e as categorias de frequências correspondentes são baseadas na seguinte convenção: Muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a 1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados disponíveis).

Tabela 7: Reações adversas relatadas a partir da experiência de pós-comercialização

RAM	**Frequência**
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Rabdomiólise	Desconhecido

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há nenhuma experiência com superdose em estudos clínicos com humanos. Em caso de suspeita de superdose, **Cotellic®** deve ser suspenso, e medidas de suporte devem ser instituídas. Não existe antídoto específico para superdose com **Cotellic®**.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro : 1.0100.0662

Produzido por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça ou
Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemanha

Importado e registrado por
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 – São Paulo – SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 8.0B_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS*)**	**Apresentações relacionadas**
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	27/03/2015	0268737/15-3	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	02/05/2016	Não aplicável. Nova bula.	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	03/05/2016	1683416/16-0	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	03/05/2016	**Bula do profissional de saúde:** - Reações Adversas **Bula do paciente:** - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	16/05/2016	1762712/16-5	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	16/05/2016	**Bula do profissional de saúde:** - Resultados de Eficácia, - Características Farmacológicas, - Interações Medicamentosas, - Reações Adversas. **Bula do paciente:** - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	20/06/2016	1961677/16-5	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	20/06/2016	**Bula do profissional de saúde:** - Posologia e Modo de Usar.	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS*)**	**Apresentações relacionadas**
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	01/09/2016	2245186/16-0	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	01/09/2016	**Bula do profissional de saúde:** - Advertências e Precauções, - Reações adversas. **Bula do paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
15/12/2016	2604494/16-3	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2016	2245186/16-0	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	01/09/2016	**Bula do profissional de saúde:** - Advertências e Precauções, - Reações adversas. **Bula do paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
22/02/2017	0294836/17-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	0294836/17-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	**Bula do profissional de saúde e Bula do paciente:** -Em todos os itens que apresentam a palavra Cotellic houve a substituição do símbolo trademark ™ pelo símbolo de marca registrada ®.	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
16/01/2018	0034818/18-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2016	2245182/16-1	10227- MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	18/12/2017	**Bula do profissional de saúde:** - Advertências e Precauções, - Posologia e Modo de Usar.	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS*)**	**Apresentações relacionadas**
03/12/2018	1137022/18-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	1128649/18-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	29/11/2018	**Bula do profissional de saúde e Bula do paciente:** -Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
24/05/2019	0464536/19-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2016 02/10/2018	2297425/16-3 0955530/18-7	10278 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula 11315 – Alteração de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	26/04/2019	**Bula do profissional de saúde:** - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas **Bula do paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	20 MG COM REV GT BL AL PLAS TRANS X 63
27/03/2020	0922432/20-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2019	3443849/19-1	11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	26/02/2020	**Bula do profissional de saúde:** - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	20 MG COM REV GT BL AL PLAS TRANS X 63

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS*)**	**Apresentações relacionadas**
12/03/2021	0966711213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2021	0966711213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2021	**Bula do profissional de saúde:** - Reações adversas	VPS	20 MG COM REV GT BL AL PLAS TRANS X 63
01/02/2022	0399477225	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2022	0399477225	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2022	**Bula do profissional de saúde:** - Dizeres legais **Bula do paciente:** - Dizeres legais	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
18/02/2022	0599001/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/02/2022	0599001/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/02/2022	**Bula do profissional de saúde:** - Dizeres legais **Bula do paciente:** - Dizeres legais	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS*)**	**Apresentações relacionadas**
19/05/2022	2998574/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/05/2022	2998574/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/05/2022	**Bula do profissional de saúde:** - Características Farmacológicas. - Advertências e Precauções - Cuidados do armazenamento do medicamento, - Posologia e Modo de Usar. - Reações Adversas. **Bula do paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
20/12/2024	1741166/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/06/2024	0786479/24-5	11023-RDC 73/2016 - NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	16/12/2024	**Bula Paciente** Dizeres legais **Bula Profissional** Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63
09/06/2025	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/06/2025	Não Disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/06/2025	**Bula Paciente** O que devo saber antes de usar este medicamento ? Dizeres legais **Bula Profissional** Advertências e precauções Dizeres legais	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde