

Cotellic[®]
(hemifumarato de cobimetinibe)

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

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

Estudo GO28141¹

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		
Mediana (estimativa KM - meses)	9,9	6,2
IC 95%	(9,0; NE)	(5,6; 7,4)
Razão de risco (IC 95%)	0,51 (0,39; 0,68) (valor de p < 0,0001)	
Desfechos-chave secundários		
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		
Razão de risco (IC 95%) ^c	0,65 (0,42; 1,00) (valor de p = 0,0463 ^e)	
Sobrevida global (SG) aos 9 meses (estimativa KM) %	81,1 (74,7; 87,5)	72,5 (65,2; 79,8)
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 Não cruzou o limite predeterminado para significância (valor de p < 0,0000037)

^f Usando método Hauck-Anderson.

NE = não passível de avaliação.

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

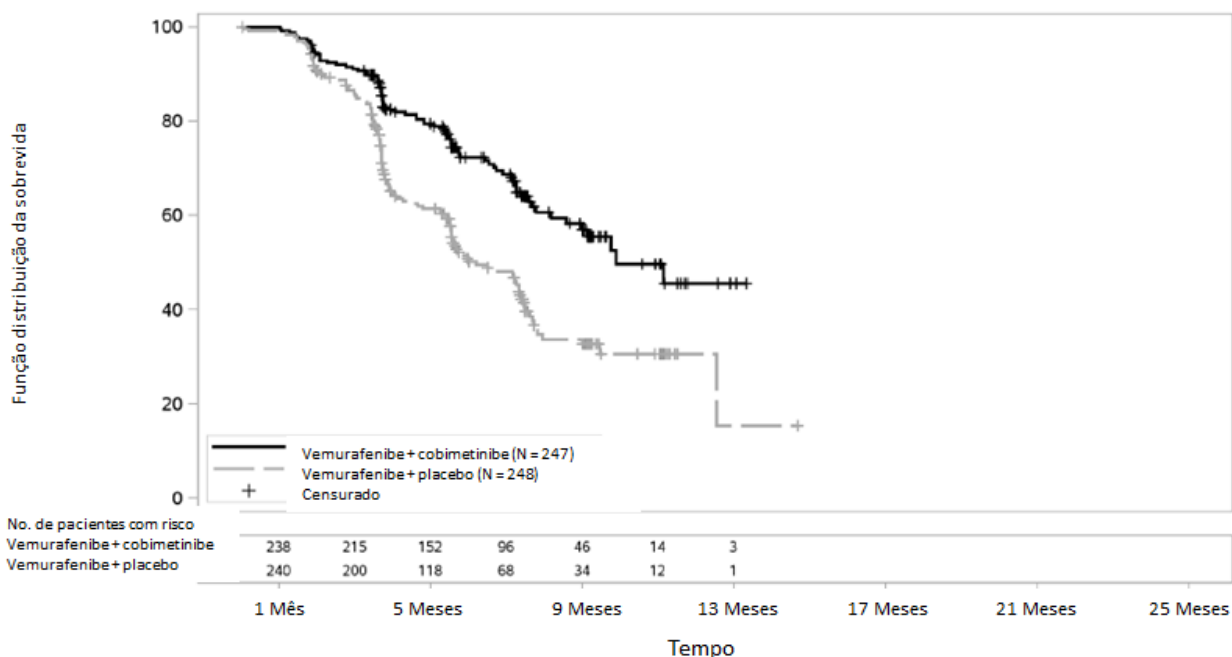


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global – População com intenção de tratamento

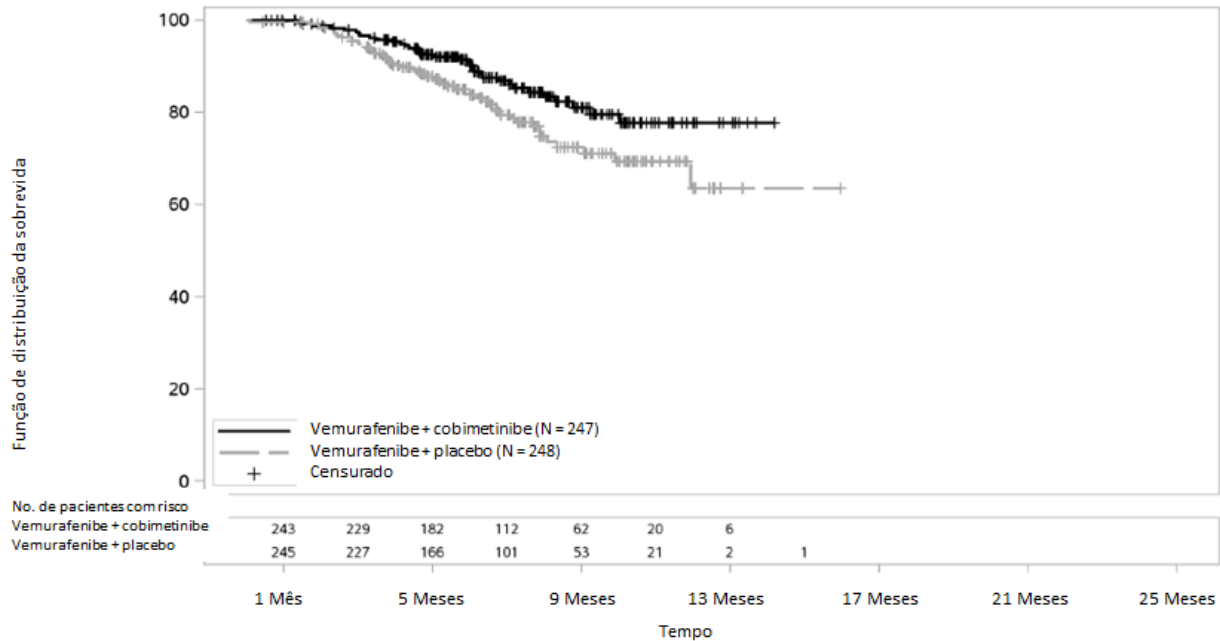
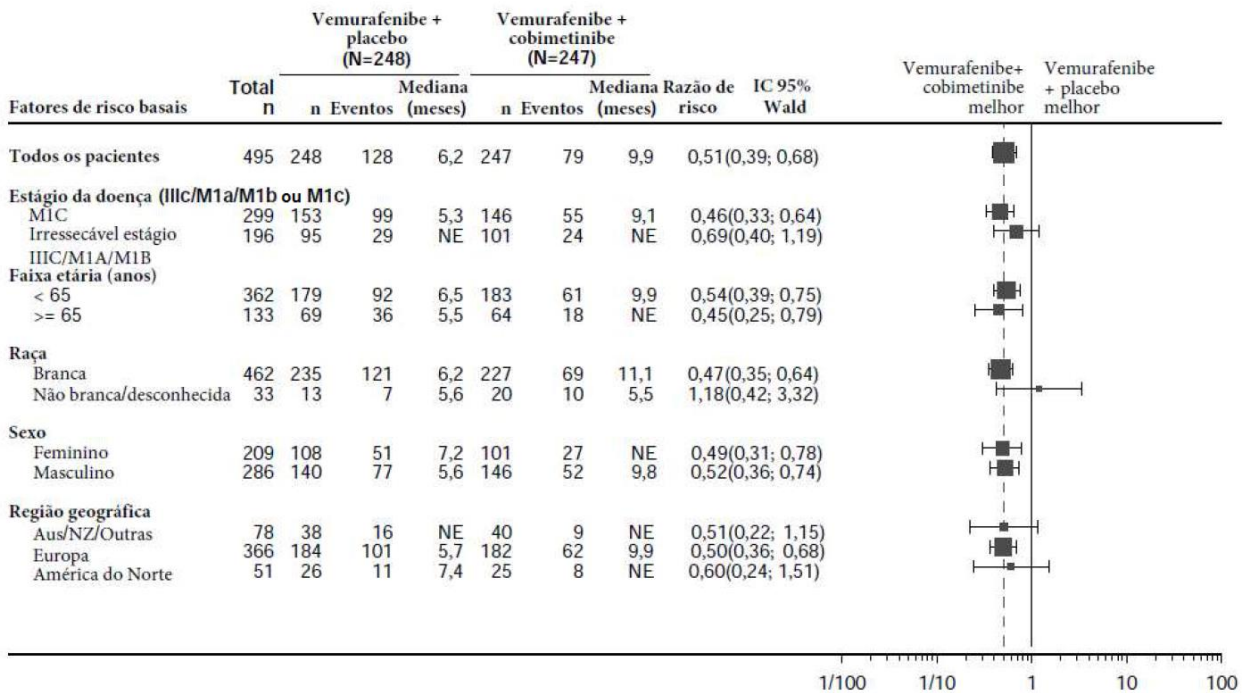
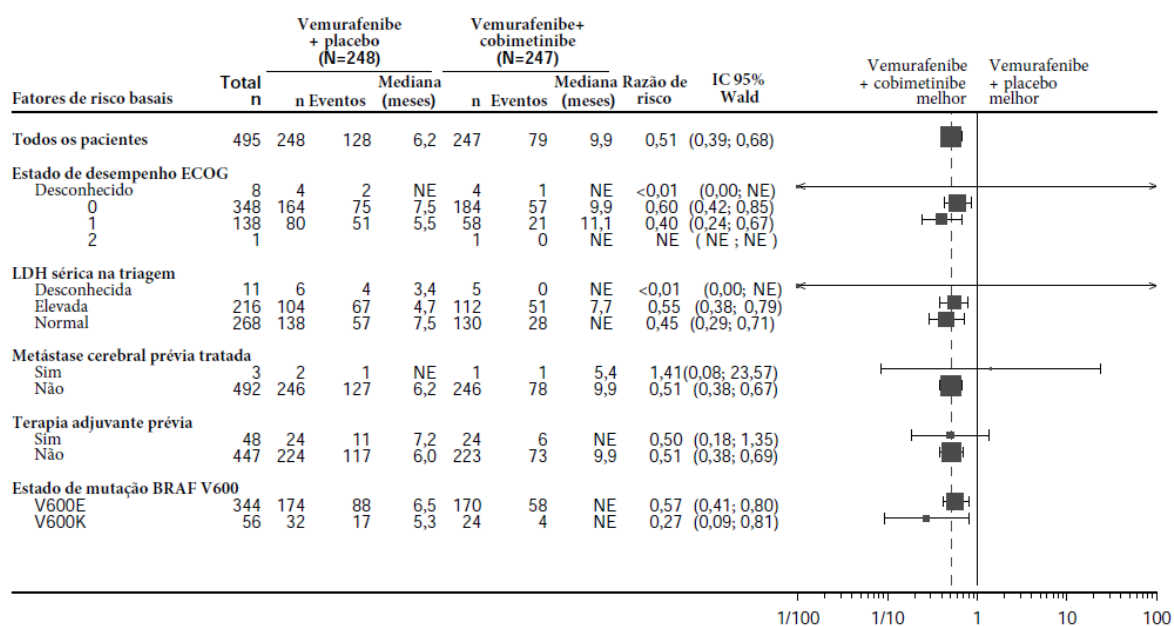


Figura 3: Plotagem de Forest para razões de risco da análise de subgrupo de sobrevida livre de progressão – População com intenção de tratamento





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. Todos os domínios de função (cognitivo, emocional, social, funcional e físico) e a maioria dos sintomas (perda de apetite, obstipação, insônia, náuseas e vômitos, dispneia, dor, fadiga) não demonstraram alteração clinicamente significativa (aumento ou redução ≥ 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 NO25395²

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 10% dos pacientes. A duração mediana de resposta foi de 12,5 meses. A mediana de SLP para pacientes sem tratamento prévio com BRAFi foi de 13,7 meses, com um tempo mediano de acompanhamento de 12,7 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 6,7 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, sobrevivência 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 xenoinxerto 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, sobrevivência 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).

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.

Gênero: o gênero não tem efeito na exposição de cobimetinibe com base em análise farmacocinética populacional que incluiu 210 mulheres e 277 homens.

Idosos: a idade não tem efeito na exposição de cobimetinibe com base em análise farmacocinética populacional, que inclui 133 pacientes com 65 anos ou mais.

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: não foram conduzidos estudos farmacocinéticos de **Cotellic**[®] em pacientes com insuficiência hepática.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com **Cotellic**[®].

Mutagenicidade

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.

Teratogenicidade

Quando administrado a ratas prenhes cobimetinibe causou embriofetividade 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 (IC₅₀ = 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 gastrointestinal, 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 também as informações descritas na bula de vemurafenibe, que é usado em combinação com **Cotellic**[®].

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.

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 ≤ 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 - Recomendações para modificação de dose").

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").

Abuso e dependência ao fármaco

Não há dados a serem reportados.

Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Foram relatados distúrbios visuais em alguns pacientes tratados com **Cotellic**[®] durante estudos clínicos (vide item “Advertências e precauções – Retinopatia serosa” e item “Reações adversas”). Os pacientes devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas sem antes consultar o médico se a sua visão estiver comprometida.

Exames laboratoriais

Vide item “Reações adversas”.

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

Uso em populações especiais

Gravidez

Não é recomendável usar **Cotellic**[®] durante a gravidez.

Não existem dados relativos ao uso de **Cotellic**[®] em gestantes. Quando administrado a ratas prenhes, cobimetinibe provocou embriofetividade e malformações fetais de grandes vasos e crânio em exposições clinicamente relevantes (vide item “Características farmacológicas – Teratogenicidade”).

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

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. Um risco para neonatos / lactentes não pode ser excluído. Deve-se optar por recomendar o aleitamento materno ou administrar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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”).

Gênero

O gênero 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

A segurança e a eficácia de **Cotellic**[®] em pacientes com insuficiência hepática não foram estudadas (vide item “Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais”).

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 °C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 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. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

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.

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

Consulte também as informações descritas na bula de vemurafenibe, que é usado em combinação com **Cotellic**[®].

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 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.

Recomendações para 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 vemurafenibe. A decisão sobre reduzir a dose de um ou ambos os medicamentos 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 3/4	
1º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau \leq 1 e reinicie o tratamento com 40 mg, uma vez ao dia
2º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau \leq 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 Zelboraf[®] 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	1 ^a ocorrência: 40 mg
				2 ^a ocorrência: 20 mg
				3 ^a 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	1 ^a ocorrência: 40 mg
				2 ^a ocorrência: 20 mg
				3 ^a ocorrência: descontinuação permanente
			Assintomático e < 40% (ou redução absoluta ≥ 10% em relação ao valor basal)	Descontinuação permanente
Sintomático independentemente de FEVE	Descontinuação permanente			

O tratamento com vemurafenibe pode ser mantido 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 Zelboraf[®] 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 Zelboraf[®] 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**[®].

Anormalidades laboratoriais hepáticas

Para 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

A fotossensibilidade grau ≤ 2 (tolerável) deve ser 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.

Além disso, para erupção grau ≤ 2 (tolerável), a erupção deve ser manejada 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

Idosos: 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: a segurança e a eficácia de **Cotellic**[®] não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática (vide item “Características farmacológicas – Farmacocinética em Populações Especiais”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

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.

A tabela a seguir resume as reações adversas ao medicamento (RAMs) que ocorreram em incidência $\geq 5\%$ (todos os graus) ou em incidência $\geq 2\%$ (graus 3 – 4) dos pacientes tratados com **Cotellic**[®] em combinação com vemurafenibe no estudo de Fase III. As seguintes categorias de frequência foram usadas: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) e muito rara ($\leq 1/10.000$).

Tabela 4: Reações adversas de todos os graus (incidência $\geq 5\%$ em relação ao braço controle) ou graus 3 – 4 (incidência $\geq 2\%$ em relação ao braço controle)

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					

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 (%)	
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.

As seguintes RAMs (todos os graus) foram reportadas com < 5% de incidência maior no braço com **Cotellic[®]** do que no braço controle no estudo GO28141:

- Distúrbios oculares: diminuição da visão (3% no braço com **Cotellic[®]** mais vemurafenibe *versus* 0% no braço com placebo mais vemurafenibe) (vide item “Advertências e precauções, Retinopatia serosa e Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas”).

- Distúrbios do Metabolismo e Nutrição: hiperglicemia (3% no braço com **Cotellic[®]** mais vemurafenibe *versus* 1% no braço com placebo mais vemurafenibe) e hipofosfatemia (4% no braço de **Cotellic[®]** mais vemurafenibe *versus* 1% no braço com placebo mais vemurafenibe).

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: pneumonite (1% no braço com **Cotellic[®]** mais vemurafenibe *versus* <1% no braço com placebo mais vemurafenibe).

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: erupção (40% no braço com **Cotellic[®]** mais vemurafenibe *versus* 38% no braço com placebo mais vemurafenibe).

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

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 no braço com **Cotellic[®]** mais vemurafenibe foram observadas para hemorragia cerebral (1% *versus* 0%), hemorragia do trato gastrointestinal (4% *versus* 1%), hemorragia do sistema reprodutivo (2% *versus* <1%) e hematúria (3% *versus* 1%). 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

Fotossensibilidade foi observada em maior frequência no braço com **Cotellic[®]** mais vemurafenibe *versus* placebo mais vemurafenibe (47% *versus* 35%). 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

Foi reportado 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 5: Testes laboratoriais hepáticos e outros observados no estudo Fase III GO28141

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

*Baseado nos dados laboratoriais reportados

ALP – fosfatase alcalina, ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase, GGT – gamaglutamiltransferase, CPK – creatina fosfoquinase

Pós-comercialização

Tabela 6: Reações adversas notificadas na pós-comercialização

Classe de sistema orgânico	Reações adversas
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Rabdomiólise

Alterações laboratoriais

Não se aplica.

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 imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

MS – 1.0100.0662

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia
Embalado por Delpharm Milano S.R.L., Segrate, Itália

Registrado, importado e distribuído no Brasil por
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39

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



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/12/2018.

CDS 6.0E_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	Nº 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	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reações Adversas <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resultados de Eficácia, - Características Farmacológicas, - Interações Medicamentosas, - Reações Adversas. <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Posologia e Modo de Usar. 	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	01/09/2016	2245186/16-0	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	01/09/2016	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções, - Reações adversas. <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções, - Reações adversas. <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	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	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções, - Posologia e Modo de Usar. 	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

03/12/2018	Não disponível	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	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