

*Informações sobre fotossensibilidade e  
teratogenicidade durante tratamento com*  
**COTELLIC™ (cobimetinibe)**



# Índice

INDICAÇÕES.....	3
ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO.....	3
RISCOS POTENCIAIS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO COM COTELIC™ (COBIMETINIBE) .....	3
Fotossensibilidade.....	3
Estratégia de manejo de acordo com o protocolo do ensaio clínico coBRIM.....	4
Estratégias adicionais e conselhos de especialistas.....	5
A prevenção é a estratégia mais eficaz para reações de fotossensibilidade .....	5
A educação do paciente na correta aplicação do protetor solar é fundamental .....	6
As reações de fotossensibilidade podem ser aliviadas com analgésicos, anti-histamínicos ou corticoides .....	6
Uso durante gravidez e amamentação .....	6
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	7



## Indicações<sup>1</sup>

COTELLIC™ (cobimetinibe) é utilizado em combinação com Zelboraf® (vemurafenibe) e é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressecável ou metastático.

## Esquema de administração<sup>1</sup>

A combinação de cobimetinibe com vemurafenibe é realizada em ciclos de 28 dias.

Cada dose de cobimetinibe é constituída por três comprimidos de 20 mg (o 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 pausa de 7 dias (dias 22 a 28 – pausa do tratamento).

Os comprimidos de cobimetinibe podem ser ingeridos com ou sem alimentos, devem ser deglutidos inteiros, com água, e não devem ser partidos, abertos ou mastigados.

A dose recomendada de vemurafenibe é de 960 mg (quatro comprimidos de 240 mg), duas vezes ao dia, totalizando oito comprimidos ao dia. A primeira dose deve ser tomada pela manhã e a segunda à noite, aproximadamente, 12 horas mais tarde. Cada ciclo tem duração de 28 dias de tratamento (dias 1 ao 28), sem nenhuma pausa no tratamento.<sup>5</sup> Os comprimidos de vemurafenibe devem ser deglutidos inteiros, acompanhados de água (um copo), e não devem ser partidos, abertos ou mastigados.<sup>2</sup>

O desenvolvimento de eventos adversos de grau de seriedade 3 ou 4 podem requerer modificações do esquema inicial de dosagem. Cobimetinibe e vemurafenibe podem ser modificados separadamente e de maneira independente um do outro.<sup>1, 3, 4, 18</sup>

## Riscos potenciais associados ao tratamento com COTELLIC™ (cobimetinibe)<sup>1, 5</sup>

### • Fotossensibilidade

Fotossensibilidade é definida, de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), como aumento na sensibilidade da pele à luz solar. Reações de fotossensibilidade de graus 1 e 2 apresentam-se indolores e com vermelhidão suave, enquanto reações de grau 3 se manifestam por meio de vermelhidão com bolhas.<sup>6</sup>

**Tabela 1: Graduação de seriedade para a fotossensibilidade utilizada pelo NCI CTCAE (versão 4.0)<sup>6</sup>**

Grau	Descrição
1	Eritema indolor e eritema que cobre < 10% da área da superfície corporal
2	Eritema suave que cobre de 10% a 30% da área da superfície corporal
3	Eritema que cobre > 30% da área da superfície corporal e eritema com bolhas; indicação de terapia oral com corticosteroides; indicação para controle da dor (por exemplo, narcóticos ou anti-inflamatórios não esteroidais)
4	Risco à vida; indicação de intervenção urgente
5	Morte

Reações de fotossensibilidade estão especificamente associadas com a terapia de vemurafenibe, e eventos de qualquer grau foram reportados em até 52% dos pacientes de estudos clínicos sobre vemurafenibe.<sup>7, 8, 9, 10, 11</sup> A maioria das reações ocorre geralmente no prazo de 24 horas de exposição à luz solar, embora alguns pacientes tenham reportado início rápido (dentro de 15 minutos).<sup>10</sup>

Pacientes tratados com vemurafenibe tornam-se sensíveis, particularmente, à luz solar na região de espectro UVA.<sup>11, 12</sup> É importante ressaltar que a radiação UVA pode atravessar vidro e nuvens, o que pode provocar danos à pele, mesmo se o paciente estiver dentro de casa ou no interior de um veículo.<sup>12, 13, 14</sup>

Em estudos clínicos (Tabela 2), a ocorrência da fotossensibilidade foi observada em maior frequência no braço com cobimetinibe mais vemurafenibe *versus* placebo mais vemurafenibe (47% *versus* 35%). A maioria dos eventos foi grau 1 ou 2, com eventos grau  $\geq 3$  ocorrendo em 4% dos pacientes no braço com cobimetinibe mais vemurafenibe *versus* 0% no braço com placebo mais vemurafenibe. Não houve nenhuma tendência aparente no tempo até o início de eventos grau  $\geq 3$ . Eventos de fotossensibilidade grau  $\geq 3$  no braço com cobimetinibe mais vemurafenibe foram tratados com medicação tópica primária em conjunto com interrupções de dose de cobimetinibe e vemurafenibe.<sup>1</sup>

**Tabela 2: Incidência de reações de fotossensibilidade no Estudo Fase III – G028141<sup>5</sup>**

RAMs	Estudo Fase III – G028141				Frequência <sup>a</sup> (todos os graus)
	COTELLIC™ (cobimetinibe) + vemurafenibe (n = 247)		Placebo + vemurafenibe (n = 246)		
	Todos os graus (%)	Graus 3 e 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 e 4 (%)	
Fotossensibilidade <sup>b</sup>	47	4	35	—	Muito comum

<sup>a</sup> Com base nos eventos adversos de todos os graus do estudo de Fase III G028141.

<sup>b</sup> Dados combinados incluem relatos de reação de fotossensibilidade, queimadura solar, dermatite solar e elastose actínica.

Não foi observada evidência de fototoxicidade durante a administração de cobimetinibe em monoterapia.<sup>1</sup>

## Estratégia de manejo de acordo com o protocolo do ensaio clínico coBRIM

A fotossensibilidade pode ser amplamente prevenida, se o paciente evitar exposição ao sol durante o tratamento e até cinco dias após a interrupção do medicamento.<sup>2</sup>








Medidas profiláticas incluem utilizar chapéus de abas largas e roupas com tecido de proteção e adequada aplicação de um filtro solar de amplo espectro que tenha mostrado ser eficaz na eliminação de fototoxicidade induzida por UVA e protetor labial com FPS (fator de proteção solar) 30, no mínimo.<sup>3, 10, 12</sup>

Interrupções de tratamento e reduções de dosagem podem ser necessárias para reações de grau de seriedade  $\geq 2$  (tabela 3).<sup>4, 5</sup>





**Tabela 3: Esquema de modificação de dosagem para reações de fotossensibilidade<sup>1,2</sup>**

EAs GRAU 1 ou GRAU 2 (toleráveis)		
	COTELLIC™ (cobimetinibe)	Zelboraf® (vemurafenibe)
EAs grau 1 ou grau 2 (toleráveis)	Continue COTELLIC™ (cobimetinibe) a <b>60 mg, 1 x por dia.</b> 	Continue Zelboraf® (vemurafenibe) a <b>960 mg, 2 x por dia.</b> 
EAs GRAU 2 (intoleráveis) ou GRAU 3		
	COTELLIC™ (cobimetinibe)	Zelboraf® (vemurafenibe)
1º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>40 mg, 1 x por dia.</b> 	E / OU Interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>720 mg, 2 x por dia.</b> 
2º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>20 mg, 1 x por dia.</b> 	E / OU Interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>480 mg, 2 x por dia.</b> 
3º aparecimento	Considere descontinuação permanente.	E / OU Descontinue permanentemente.
EAs GRAU 4		
	COTELLIC™ (cobimetinibe)	Zelboraf® (vemurafenibe)
1º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>40 mg, 1 x por dia.</b> 	E / OU Descontinue permanentemente, se clinicamente apropriado ou interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>480 mg, 2 x por dia.</b> 
2º aparecimento	Interrompa o tratamento até grau 0 – 1. E reinicie a dose a <b>20 mg, 1 x por dia.</b> 	E / OU Descontinue permanentemente.
3º aparecimento	Considere descontinuação permanente.	

## Estratégias adicionais e conselhos de especialistas

### – A prevenção é a estratégia mais eficaz para reações de fotossensibilidade.

Fotossensibilidade ligada ao tratamento com vemurafenibe associado a cobimetinibe é mais eficazmente manejada por meio da prevenção; portanto, educar os pacientes para evitar a exposição ao sol e usar proteção solar adequada é um ponto de importância relevante.<sup>3,10,15</sup> Os pacientes devem ser aconselhados a usar roupas apropriadas para bloquear a radiação solar e a aplicar um filtro solar de amplo espectro, com FPS mínimo de 30 (idealmente SPF 50), que consiga proteger contra a radiação UVA e UVB.<sup>11</sup> Além disso, películas que bloqueiam a radiação UVA e UVB podem ser usadas em casa, no escritório e no carro para minimizarem ainda mais a possibilidade de exposição ao sol.<sup>10,15,16</sup>

## – A educação do paciente na correta aplicação do protetor solar é fundamental.

A escolha e a aplicação de um protetor solar adequado é uma abordagem simples e eficaz para prevenção de reações de fotossensibilidade em pacientes tratados com a combinação de cobimetinibe com vemurafenibe.<sup>12</sup> É muito importante educar os pacientes sobre a escolha do protetor solar e do método de aplicação mais adequado de modo a obter a cobertura completa. Pacientes devem utilizar filtros solares diariamente e não somente em horários de lazer ou diversão. O produto deve proteger contra radiação UVA e UVB, ter fator de proteção solar (FPS) 30, no mínimo, e deve ser aplicado ainda em casa e reaplicado ao longo do dia a cada duas horas, se houver muita transpiração ou exposição solar prolongada. É necessário aplicar uma boa quantidade do produto, equivalente a uma colher de chá rasa para o rosto e três colheres de sopa para o corpo, uniformemente, de modo a não deixar nenhuma área desprotegida. O filtro solar deve ser usado todos os dias, mesmo quando o tempo estiver frio ou nublado, pois a radiação UV atravessa as nuvens. É importante lembrar-nos de que usar apenas filtro solar não basta. É preciso complementar as estratégias de fotoproteção com outros mecanismos, como roupas, chapéus e óculos apropriados. Também é importante consultar um dermatologista regularmente para uma avaliação cuidadosa da pele, e ele indicará o produto mais adequado.<sup>17</sup>

## – As reações de fotossensibilidade podem ser aliviadas com analgésicos, anti-histamínicos ou corticoides.

Embora a ênfase deva ser dada à prevenção de fotossensibilidade, reações leves podem ser tratadas com analgésicos tópicos ou sistêmicos.<sup>15</sup> Reações graves podem exigir o uso de corticosteroides tópicos ou orais, enquanto os anti-histamínicos podem ajudar a aliviar a coceira da pele associada com queimaduras.<sup>15</sup> Para reações de fotossensibilidade grau  $\geq 2$ , a interrupção do tratamento e a modificação de dose podem também ser necessárias.<sup>1,3</sup>

## • Uso durante gravidez e amamentação

Os medicamentos podem atravessar a placenta e exercer efeitos sobre o feto, como malformações e alterações bioquímicas e de comportamento (teratogenicidade).<sup>19</sup>

Os três primeiros meses de gestação constituem o período de mais risco, mas os medicamentos podem afetar todos os diferentes períodos da gravidez.<sup>19</sup>

O uso de **COTELLIC™ (cobimetinibe)** durante a gravidez não é recomendável.<sup>1</sup>

Não existem dados relativos ao uso de cobimetinibe em gestantes. Quando administrado a ratas prenhes, cobimetinibe provocou embriofetividade e malformações fetais de grandes vasos e crânio em exposições clinicamente relevantes.

Instrua a paciente a utilizar duas formas de contracepção durante o tratamento com cobimetinibe e até, pelo menos, três meses após a descontinuação do tratamento.

Não se sabe se cobimetinibe 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. COTELLIC™ (cobimetinibe)** não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Embora não haja experiência em pacientes grávidas, instrua os pacientes sobre o risco de embriofetividade ou defeitos de nascimento que podem ser causados pelo uso de cobimetinibe.

Confirme se mulheres com potencial para engravidar fizeram exame de gravidez no consultório ou laboratório, antes de iniciar o tratamento com cobimetinibe.

Forneça aconselhamento sobre contracepção a suas pacientes.

Oriente a paciente a entrar em contato imediatamente com o médico caso haja ocorrência de gravidez durante o tratamento com COTELLIC™ (cobimetinibe).



## Referências bibliográficas

1. Roche. COTELLIC™ (cobimetinibe), CDS 4.0\_Prof.
2. Roche. Zelboraf® (vemurafenibe), CDS 7.0\_Prof.
3. Roche. Zelboraf. Summary of Product Characteristics 2012. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf) (Acessado em janeiro 2016).
4. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–1876.
5. Estudo GO28141 (coBRIM): estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controle, Fase III, que avaliou a segurança e eficácia de cobimetinibe em combinação com vemurafenibe (Zelboraf®), em comparação com vemurafenibe somente, em pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irreseccável ou metastático. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01689519> (Acessado em julho de 2016).
6. National Cancer Institute. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.03. Disponível em: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (Acessado em janeiro 2016).
7. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, *et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323–332.
8. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, *et al.* Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707–714.
9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–2516.
10. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, *et al.* Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol* 2012;167:987–994.
11. Gelot P, Dutartre H, Khammari A, *et al.* Vemurafenib: an unusual UVA-induced photosensitivity. *Exp Dermatol* 2013;22:297–298.
12. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Engl J Med* 2012;366:480–481.
13. Portal Skin Cancer Foundation. “UVA Radiation: A danger indoors as well as out”. Disponível em: <http://www.skincancer.org/media-and-press/Press-Release-2010/uva-radiation-a-danger-indoors-as-well-as-out> (Acessado em Janeiro de 2016).
14. Portal Skin Cancer Foundation. “Understanding UVA and UVB”. Disponível em: <http://www.skincancer.org/prevention/uva-and-uvb/understanding-uva-and-uvb> (Acessado em janeiro de 2016).
15. Shields KM. Drug-induced photosensitivity. Detail document #200509. *Pharmacist’s Letter* 2004;20:200509.
16. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Vemurafenib: a guide to its use in unresectable or metastatic melanoma. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:65–69.
17. Portal da Sociedade Brasileira de Dermatologia. “Como prevenir o câncer de pele”. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/informacoes/sobre-o-cancer-da-pele/como-prevenir-o-cancer-da-pele/> (Acessado em janeiro de 2016).
18. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, *et al.* Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15:954–965.
19. Portal ANVISA. Cartilha “O que devemos saber sobre medicamentos”. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Acessado em janeiro de 2016).



Este material não contém todas as informações sobre a administração e a segurança de COTELLIC™ (cobimetinibe). Para mais informações, consulte a bula do produto e / ou entre em contato com o Departamento de Informações Médicas da Roche, por meio do 0800 77 20 292.

Se o paciente ou cuidador desejar mais informações, solicite que entre em contato com o Serviço de Informações Roche, por meio do 0800 77 20 289.

Material de distribuição exclusiva a profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Este material atende a normas da Anvisa para implementação do Plano de Minimização de Risco do COTELLIC™ (cobimetinibe) e tem por finalidade reduzir a probabilidade de ocorrência de eventos adversos ou diminuir sua gravidade.

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

BR/COBI/0116/0001b

*Volta para o índice* →

