ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cotellic 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contem hemifumarato de cobimetinib equivalente a 20 mg de cobimetinib.

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 36 mg de lactose monoidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por pelicula brancos, redondos com aproximadamente 6,6 mm de diâmetro, com a gravação "COB" numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cotellic é indicado para utilização em combinação com o vemurafenib para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600 (ver secção 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Cotellic em combinação com vemurafenib deve ser apenas iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia

A dose recomendada de Cotellic é 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) uma vez por dia.

Cotellic é tomado num ciclo de 28 dias. Cada dose consiste em três comprimidos de 20 mg (60 mg) e deve tomada uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos (Dias 1 a 21 - período de tratamento); seguido por uma interrupção de 7 dias (Dias 22 a 28 – interrupção do tratamento). Cada ciclo de tratamento com Cotellic subsequente deve começar após os 7 dias de interrupção do tratamento.

Para informação sobre a posologia do vemurafenib, por favor consulte o RCM respetivo.

Duração do tratamento

O tratamento com Cotellic deve continuar até que o doente não obtenha benefícios ou até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável (ver Tabela 1 abaixo).

Omissão de doses

Se uma dose for omitida, pode ser tomada até 12 horas antes da dose seguinte, de modo a manter o esquema de administração diário.

Vómitos

Em caso de vómitos após a administração de Cotellic, o doente não deve tomar uma dose adicional nesse dia e o tratamento deve continuar conforme prescrito no dia seguinte.

Modificações gerais da dose

A decisão sobre a redução da dose de um ou ambos os tratamentos deve ser baseada na avaliação do prescritor sobre a segurança ou tolerabilidade individual do doente. A modificação da dose de Cotellic é independente da modificação da dose de vemurafenib.

Caso as doses sejam omitidas por toxicidade, estas doses não devem ser substituídas. Uma vez reduzida a dose, esta não deve ser aumentada posteriormente.

A Tabela 1 abaixo fornece orientações gerais sobre a modificação da dose de Cotellic.

Tabela 1 Modificações gerais da dose de Cotellic recomendadas

Grau (CTC-AE)*	**Dose recomendada de Cotellic**
Grau 1 ou Grau 2 (tolerável)	Sem redução da dose. Manter Cotellic na dose de 60 mg uma vez por dia (3 comprimidos)
Grau 2 (intolerável) ou Grau 3/4	
1ª Ocorrência	Interromper o tratamento até Grau ≤ 1, reiniciar tratamento com 40 mg uma vez ao dia (2 comprimidos)
2ª Ocorrência	Interromper o tratamento até Grau ≤ 1, reiniciar tratamento com 20 mg uma vez ao dia (1 comprimido)
3ª Ocorrência	Considerar a descontinuação permanente.

*Intensidade dos eventos adversos classificada segundo a v4.0 do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC-AE).

Recomendações de modificações da dose para hemorragia

Acontecimentos de Grau 4 ou hemorragia cerebral: o tratamento com Cotellic deve ser interrompido. O tratamento com Cotellic deve ser permanentemente descontinuado para acontecimentos hemorrágicos atribuídos a Cotellic.

Acontecimentos de Grau 3: O tratamento com Cotellic deve ser interrompido durante a avaliação para evitar qualquer potencial contributo para o acontecimento. Não existem dados sobre a efetividade de modificações da dose de Cotellic em acontecimentos hemorrágicos. Deve ser efetuada uma avaliação clínica quando se considerar o reinício do tratamento com Cotellic. A dosagem de vemurafenib pode ser continuada quando o tratamento com Cotellic é interrompido, se clinicamente indicado.

Recomendações para modificação da dose na disfunção ventricular esquerda

Deve ser considerada a descontinuação permanente do tratamento com Cotellic casos os sintomas cardíacos sejam atribuídos aos Cotellic e não melhorem após interrupção temporária.

Tabela 2 Modificações da dose recomendadas para Cotellic em doentes com diminuição desde a *baseline* da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF)

Doente	Valor LVEF	Modificação da dose de Cotellic recomendada	Valor LVEF após a interrupção do tratamento	Dose diária de Cotellic recomendada
Assintomático	≥ 50% (ou 40-49% e < 10% diminuição absoluta desde a *baseline*)	Continuar a dose atual	N/A	N/A
	< 40% (ou 40-49% e ≥ 10% diminuição absoluta desde a *baseline*)	Interromper o tratamento durante 2 semanas	< 10% diminuição absoluta desde a *baseline*	1ª ocorrência: 40 mg
				2ª ocorrência: 20 mg
				3ª ocorrência: descontinuação permanente
			< 40% (ou ≥ 10% diminuição absoluta desde a *baseline*)	Descontinuação permanente
Sintomático	N/A	Interromper o tratamento durante 4 semanas	Assintomático e < 10% diminuição absoluta desde a *baseline*	1ª ocorrência: 40 mg
				2ª ocorrência: 20 mg
				3ª ocorrência: descontinuação permanente
			Assintomático e < 40% (ou ≥ 10% diminuição absoluta desde a *baseline*)	Descontinuação permanente
			Sintomático independentemente da LVEF	Descontinuação permanente

N/A = Não Aplicável

O tratamento com vemurafenib pode continuar quando o tratamento com Cotellic é modificado, se clinicamente indicado.

Recomendações de modificação da dose para rabdomiólise e aumento da creatina fosfoquinase (CPK)

Rabdomiólise e aumento sintomático da CPK
O tratamento com Cotellic deve ser interrompido. Se a rabdomiólise ou aumento sintomático da CPK não melhorarem em 4 semanas, o tratamento com Cotellic deve ser permanentemente descontinuado. Se a gravidade melhorar pelo menos um grau em 4 semanas, Cotellic pode ser reiniciado com uma redução de dose de 20 mg, se clinicamente indicado. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. A dosagem de vemurafenib pode ser continuada quando o tratamento com Cotellic é alterado.

Aumento assintomático da CPK
Grau 4: o tratamento com Cotellic deve ser interrompido. Se o aumento da CPK não melhorar para Grau ≤ 3 nas 4 semanas após a interrupção da dose, o tratamento com Cotellic deve ser permanentemente descontinuado. Se a CPK melhorar para Grau ≤ 3 em 4 semanas, Cotellic pode ser reiniciado com uma redução de dose de 20 mg, se clinicamente indicado, e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado. A dosagem de vemurafenib pode ser continuada quando o tratamento com Cotellic é alterado, se clinicamente indicado.

Grau ≤ 3: Após exclusão de rabdomiólise, a dosagem de Cotellic não necessita de modificação.

Recomendações de modificação da dose de Cotellic quando utilizado com vemurafenib

Alterações laboratoriais nos testes da função hepática

Para alterações laboratoriais nos testes da função hepática de Grau 1 e Grau 2, Cotellic e vemurafenib devem ser mantidos nas doses prescritas.

Grau3: Cotellic deve ser mantido na dose prescrita. A dose de vemurafenib pode ser reduzida se clinicamente apropriado. Por favor consulte o RCM de vemurafenib.

Grau 4: o tratamento com Cotellic e o tratamento com vemurafenib devem ser interrompidos. Se as alterações laboratoriais nos testes da função hepática melhorarem para Grau ≤ 1 dentro de 4 semanas, Cotellic deve ser reiniciado com uma redução da dose em 20 mg e o vemurafenib na dose clinicamente apropriada, conforme o RCM respetivo.

O tratamento com Cotellic e o tratamento com vemurafenib devem ser descontinuados caso as alterações dos testes da função hepática não regridam para Grau ≤ 1 dentro de 4 semanas ou se as alterações laboratoriais nos testes da função hepática de Grau 4 recorram após melhoria inicial.

Fotossensibilidade

Fotossensibilidade de Grau ≤2 (tolerável) deve ser tratada com cuidados de suporte.

Fotossensibilidade de Grau 2 (intolerável) ou Grau ≥3: Cotellic e vemurafenib devem ser interrompidos até regressão para Grau ≤1. O tratamento pode ser reiniciado sem alterações na dose de Cotellic. A dose de vemurafenib deve ser reduzida se clinicamente apropriado; por favor consultar o RCM respetivo para informação adicional.

Erupção cutânea

Podem ocorrer casos de erupção cutânea com o tratamento com Cotellic ou com o tratamento com vemurafenib. A dose de Cotellic e/ou vemurafenib pode ser temporariamente interrompida e/ou reduzida conforme clinicamente indicado. Adicionalmente, para:

Erupção cutânea de Grau ≤2 (tolerável) deve ser tratada com cuidados de suporte. A dose de Cotellic pode ser mantida sem modificação.

Erupção cutânea acneiforme de Grau 2 (intolerável) ou Grau ≥3: devem ser seguidas as recomendações gerais para modificação da dose de Cotellic da Tabela 1. A dose de vemurafenib pode ser mantida quando o tratamento com Cotellic é modificado (se clinicamente indicado).

Erupção cutânea não acneiforme ou maculopapular de Grau 2 (intolerável) ou Grau ≥3: A dose de Cotellic pode ser mantida sem modificação se clinicamente indicado. A dose de vemurafenib pode ser temporariamente interrompida e/ou reduzida; por favor consultar o RCM respetivo para informação adicional.

Prolongamento QT

Se durante o tratamento o QTc exceder 500 ms, consultar o RCM de vemurafenib (ver secção 4.2) para modificações da dose de vemurafenib. Não é necessária modificação da dose de Cotellic quando tomado em combinação com vemurafenib.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário um ajuste de dose especial em doentes com idade ≥ 65 anos.

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética da população, não é recomendado um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Estão disponíveis dados limitados de Cotellic em doentes com compromisso renal grave, portanto não pode ser excluído um efeito. Cotellic deve ser utlizado com precaução em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não é recomendado um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático. Doentes com compromisso hepático grave podem ter concentrações plasmáticas aumentadas de cobimetinib não ligado comparativamente a doentes com função hepática normal (ver secção 5.2). Podem ocorrer alterações laboratoriais com Cotellic e deve ter-se precaução em doentes com qualquer grau de compromisso hepático (ver secção 4.4).

Doentes não caucasianos

A segurança e eficácia de Cotellic em doentes não caucasianos não foram estabelecidas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cotellic em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, contudo não pode ser feita nenhuma recomendação sobre posologia.

Modo de administração

Cotellic é para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de tomar Cotellic em combinação com vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado.

Cotellic em combinação com vemurafenib em doentes que progrediram com monoterapia prévia com um inibidor BRAF

Os dados em doentes a tomar a combinação de Cotellic com vemurafenib que progrediram com monoterapia prévia com um inibidor BRAF são limitados. Estes dados mostram que a eficácia da combinação será inferior nestes doentes (ver secção 5.1). Portanto devem ser consideradas outras

opções de tratamento antes do tratamento com a combinação nesta população tratada previamente com um inibidor BRAF. A sequenciação dos tratamentos após progressão com um inibidor BRAF não foi estabelecida.

Cotellic em combinação com vemurafenib em doentes com metástases cerebrais

Dados limitados mostram que a segurança da combinação de Cotellic e vemurafenib em doentes com melanoma positivo para a mutação BRAFV600 que metastizou para o cérebro é consistente com o perfil de segurança conhecido de Cotellic em combinação com vemurafenib. A eficácia da combinação de Cotellic e vemurafenib nestes doentes não foi avaliada. A atividade intracraniana de Cotellic é desconhecida (ver secções 5.1 e 5.2).

Hemorragia

Podem ocorrer acontecimentos hemorrágicos, incluindo acontecimentos hemorrágicos graves (ver secção 4.8)

Devem ser tomadas precauções em doentes com fatores de risco adicionais para hemorragia, como metástases cerebrais e/ou em doentes que utilizem medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia (incluindo antiplaquetários ou terapia anticoagulante). Para a gestão da hemorragia, ver secção 4.2.

Retinopatia serosa

Foi observada retinopatia serosa (acumulação de fluído dentro das camadas da retina) em doentes tratados com inibidores MEK, incluindo Cotellic (ver secção 4.8). A maioria dos acontecimentos foi notificada como corioretinopatia ou descolamento da retina.

A mediana do tempo para o aparecimento de acontecimentos de retinopatia serosa foi 1 mês (intervalo 0-9 meses). A maioria dos acontecimentos observados em estudos foi resolvida, ou melhorou para Grau 1 assintomático, após a interrupção ou redução da dose.

Os doentes devem ser avaliados a cada visita para sintomas de perturbações visuais novas ou agravadas. Caso sejam identificadas perturbações visuais novas ou agravadas, recomenda-se um exame oftalmológico. Caso seja diagnosticada retinopatia serosa, o tratamento com Cotellic deve ser interrompido até que os sintomas visuais melhorem para Grau ≤1. A retinopatia serosa pode ser controlada com a interrupção do tratamento redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Disfunção ventricular esquerda

Foi notificada diminuição da LVEF desde a *baseline* em doentes em tratamento com Cotellic (ver secção 4.8). A mediana do tempo para o aparecimento inicial dos acontecimentos foi 4 meses (1-13 meses).

A LVEF deve ser avaliada antes do início do tratamento para estabelecer os valores de *baseline*, após o primeiro mês de tratamento e pelo menos a cada 3 meses ou conforme clinicamente indicado até à descontinuação do tratamento. A diminuição da LVEF desde a *baseline* pode ser controlada através da interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Todos os doentes que reiniciem o tratamento com uma redução da dose de Cotellic devem efetuar medições da LVEF após aproximadamente 2 semanas, 4 semanas, 10 semanas e 16 semanas, e depois conforme clinicamente indicado.

Não foram estudados doentes com uma LVEF *baseline* abaixo do limite inferior da normalidade instituído (LNN) ou abaixo de 50%.

Alterações laboratoriais nos testes da função hepática

Podem ocorrer alterações laboratoriais nos testes da função hepática quando Cotellic é utilizado em combinação com vemurafenib e com o vemurafenib em monoterapia (por favor consultar o RCM respetivo).

Alterações laboratoriais nos testes da função hepática, especificamente aumentos na alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP), foram observadas em doentes tratados com Cotellic e vemurafenib (ver secção 4.8).

As alterações da função hepática devem ser monitorizadas por testes laboratoriais da função hepática antes do início do tratamento em combinação e mensalmente durante o tratamento, ou mais frequentemente se clinicamente indicado (ver seção 4.2).

As alterações laboratoriais nos testes da função hepática de Grau 3 devem ser controladas com a interrupção do tratamento com vemurafenib ou redução da dose. Controlar alterações laboratoriais nos testes da função hepática de Grau 4 com a interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento com Cotellic e vemurafenib (ver secção 4.2).

Rabdomiólise e aumentos da CPK

Tem sido notificada rabdomiólise em doentes a tomar Cotellic (ver secção 4.8).

Se for diagnosticada rabdomiólise, deve interromper-se o tratamento com Cotellic e monitorizar os níveis da CPK e outros sintomas até resolução. Dependendo da gravidade da rabdomiólise, pode ser necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento (ver secção 4.2).

Aumentos da CPK de Grau 3 e 4, incluindo aumentos assintomáticos acima da *baseline*, também ocorreram em doentes a tomar Cotellic com vemurafenib em estudos (ver secção 4.8). A mediana do tempo para a primeira ocorrência de aumento da CPK de Grau 3 ou 4 foi de 16 dias (intervalo: 11 dias a 10 meses); a mediana do tempo para a resolução completa foi de 16 dias (intervalo: 2 dias a 15 meses).

Devem ser medidos os níveis de CPK sérica e creatinina antes do início do tratamento, para estabelecer valores iniciais, e depois monitorizados mensalmente durante o tratamento, ou conforme indicado clinicamente. Se a CPK sérica for elevada, verificar se há sinais e sintomas de rabdomiólise ou outras causas. Dependendo da gravidade dos sintomas ou do aumento da CPK, pode ser necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento (ver secção 4.2).

Diarreia

Foram notificados casos de diarreia de Grau ≥3 e grave em doentes tratados com Cotellic. A diarreia deve ser controlada com antidiarreicos e cuidados de suporte. Para a diarreia de Grau ≥3 que ocorra apesar do tratamento de suporte, Cotellic e vemurafenib devem ser adiados até que a diarreia melhore para Grau≤1. Caso recorra diarreia de Grau ≥3, a dose de Cotellic e vemurafenib deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Interações medicamentosas: Inibidores do CYP3A

Deve ser evitado o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A durante o tratamento com Cotellic. Deve ter-se precaução caso um inibidor moderado do CYP3A seja coadministrado com Cotellic. Caso não seja possível evitar a administração concomitante com um inibidor potente ou moderado do CYP3A, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança e modificações da dose aplicáveis se clinicamente indicado (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Prolongamento QT

Se durante o tratamento o QTc exceder 500 ms, por favor consultar as secções 4.2 e 4.4 do RCM de vemurafenib.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos em cobimetinib

Inibidores CYP3A

O cobimetinib é metabolizado pelo CYP3A e a AUC do cobimetinib aumenta aproximadamente 7 vezes na presença de um inibidor potente do CYP3A (itraconazol) em indivíduos saudáveis. A magnitude da interação pode ser potencialmente menor em doentes.

Inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.4)

Evitar o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A durante o tratamento com cobimetinib. Os inibidores potentes do CYP3A incluem, mas não se limitam a, ritonavir, cobicistat, lopinavir, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol, nefazodona e sumo de toranja. Caso não seja possível evitar o uso concomitante de um inibidor potente do CYP3A, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança. Para inibidores potentes dos CYP3A4 utilizados a curto prazo (7 dias ou menos), considerar a interrupção do tratamento com cobimetinib durante a duração da utilização do inibidor.

Inibidores moderados do CYP3A (ver secção 4.4)

Deve ter-se precaução caso o cobimetinib seja coadministrado com inibidores moderados do CYP3A. Os inibidores moderados do CYP3A incluem, mas não se limitam a, amiodarona, eritromicina, fluconazol, miconazol, diltiazem, verapamilo, delavirdina, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Quando o cobimetinib é coadministrado com um inibidor moderado do CYP3A, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança.

Inibidores ligeiros CYP3A

O cobimetinib pode ser coadministrado com inibidores ligeiros do CYP3A sem ajuste da dose.

Indutores CYP3A

A coadministração de cobimetinib com um indutor potente do CYP3A não foi avaliada num estudo clínico, contudo, é provável a redução da exposição ao cobimetinib. Portanto, o uso concomitante de indutores moderados e potentes do CYP3A (*e.g.* carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipericão) deve ser evitado. Devem ser consideradas alternativas terapêuticas com nenhuma, ou mínima, indução do CYP3A. Dado que é provável que as concentrações de cobimetinib sejam significativamente reduzidas quando coadministrado com indutores moderados ou potentes do CYP3A, a eficácia para o doente pode ser comprometida.

Inibidores da glicoproteína-P

O cobimetinib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P). A administração concomitante de inibidores gp-P tais como a ciclosporina e verapamilo pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas do cobimetinib.

Efeito do cobimetinib noutros medicamentos

Substratos CYP3A e CYP2D6

Um estudo clínico de interação medicamentosa (DDI) em doentes com cancro mostrou que as concentrações plasmáticas de midazolam (um substrato sensível ao CYP3A) e dextrometorfano (um substrato sensível ao CYP2D6) não foram alterados na presença de cobimetinib.

Substratos do CYP1A2

In vitro, o cobimetinib é um potencial indutor do CYP1A2 e poderá portanto reduzir a exposição de substratos desta enzima, *e.g.,* teofilina. Não foram efetuados estudos de DDI para avaliar a relevância clínica deste resultado.

Substratos da BRCP

In vitro, o cobimetinib é um inibidor moderado da BRCP (proteína de resistência do cancro da mama). Não foram efetuados estudos de DDI para avaliar este resultado, não podendo ser excluída uma inibição clinicamente relevante da BRCP intestinal.

Outros anticancerígenos

Vemurafenib

Não existe evidência de qualquer interação farmacológica clinicamente significativa entre o cobimetinib e o vemurafenib em doentes com melanoma irressecável ou metastático pelo que não são recomendados ajustes da dose.

Efeitos do cobimetinib nos sistemas transportadores de fármacos

Estudos *in vitro* demonstraram que o cobimetinib não é um substrato dos transportadores de captação hepáticos OATP1B1, OATP1B3 e OCT1, sendo, contudo, um inibidor fraco destes transportadores. A relevância clínica destes resultados não foi investigada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar dois métodos contracetivos eficazes, tais como preservativo ou outro método barreira (com espermicida, se disponível) durante o tratamento com Cotellic e até pelo menos três meses após a descontinuação do tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Cotellic em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram embrioletalidade e malformações fetais dos grandes vasos e crânio (ver seção 5.3). Cotellic

não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que claramente necessário e após cuidadosa consideração das necessidades da mãe e do risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se cobimetinib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Cotellic tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em humanos para o cobimetinib. Nos animais, não foram efetuados estudos de fertilidade, contudo foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores (ver secção 5.3). A relevância clinica destes é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cotellic tem uma influência mínima sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Foram notificadas perturbações visuais em alguns doentes tratados com cobimetinib durante os estudos (ver secções 4.4 e 4.8). Os doentes devem ser aconselhados não conduzir ou utilizar máquinas caso tenham perturbações visuais ou quaisquer outros efeitos adversos que possam afetar a sua capacidade.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Cotellic em combinação com vemurafenib foi avaliada em 247 doentes com melanoma avançado com a mutação BRAF V600 no Estudo GO28141. A mediana do tempo para o aparecimento dos primeiros acontecimentos adversos de Grau ≥3 foi 0,6 meses no braço Cotellic e vemurafenib *vs* 0,8 meses no braço placebo e vemurafenib.

A segurança de Cotellic em combinação com vemurafenib foi também avaliada em 129 doentes com melanoma avançado com a mutação BRAF V600 no Estudo NO25395. O perfil de segurança do Estudo NO25395 foi consistente com o observado no Estudo GO28141.

No Estudo GO28141, as reações adversas mais frequentes (>20%) observadas com maior frequência no braço Cotellic mais vemurafenib foram diarreia, erupções cutâneas, náuseas, pirexia, reação de fotossensibilidade, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase , aumento da creatinofosfoquinase sanguínea, e vómitos. As reações adversas mais frequentes (>20%) observadas com maior frequência no braço placebo mais vemurafenib foram artralgia, alopecia, e hiperqueratose. Observou-se fadiga em frequências semelhantes em ambos os braços.

Por favor, consulte o RCM de vemurafenib para descrições completas de todos os efeitos indesejáveis associados com o tratamento vemurafenib.

Resumo tabulado das reações adversas

As Reações Adversas Medicamentosas (RAM)são baseadas nos resultados de um estudo de Fase III (GO28141) multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que avaliou a segurança e eficácia de Cotellic em combinação com vemurafenib comparativamente ao vemurafenib em monoterapia em doentes com melanoma irressecável localmente avançado (Estádio IIIc) ou metastático positivo (Estádio IV) para a mutação BRAF V600 não previamente tratados.

A frequência das RAM é baseada na análise de segurança de doentes tratados com cobimetinib mais vemurafenib com uma mediana de seguimento de 11,2 meses (data de *cut-off* de 19 de setembro de 2014).

As RAM que foram notificadas em doentes com melanoma encontram-se em seguida descritas por classes de sistemas de órgãos MedDRA, frequência e grau de gravidade. Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação da frequência:
Muito frequentes ≥ 1/10
Frequentes ≥ 1/100, < 1/10
Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100
Raros ≥ 1/10.000, < 1/1000
Muito raros < 1/10000

A Tabela 3 inclui as reações adversas consideradas associadas com a utilização e Cotellic. Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e foram notificadas utilizando o NCI-CTCAE v4.0 (critério de toxicidade comum) para avaliação da toxicidade no Estudo GO28141.

Tabela 3 Reações adversas medicamentosas (RAMs) em doentes tratados com Cotellic em combinação com vemurafenib no Estudo GO28141[^]

Classe de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Basalioma, Carcinoma espinhocelular cutâneo**, Queratoacantoma**	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Desidratação, Hipofosfatemia, Hiponatremia, Hiperglicemia	
Afeções oculares	Retinopatia serosa[a], Visão turva	Insuficiência visual	
Vasculopatias	Hipertensão, Hemorragia*		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Pneumonite	
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Náuseas, Vómitos, Estomatite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Fotossensibilidade[b], Erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, Dermatite acneiforme, Hiperqueratose**, Prurido [c], Pele seca [c]		

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e tecido conjuntivo			Rabdomiólise***
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, Arrepios, Edema periférico [c]		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da CPK sanguínea, aumento da ALT, Aumento do AST, Aumento da Gamma-Glutamiltransferase (GGT), aumento da ALP sanguínea	Diminuição da fracção de ejeção, aumento da bilirrubina sanguínea	

[^] Data de *cut-off* de 19 de setembro de 2014
* Por favor consultar o parágrafo *Hemorragia* na secção "Descrição de reações adversas selecionadas"
** Por favor consultar o parágrafo *Carcinoma Espinhocelular, queratoacantoma e hiperqueratose* na secção "Descrição de reações adversas selecionadas"
*** Por favor consultar o parágrafo *Rabdomiólise* na secção "Descrição de reações adversas selecionadas"
[a] Inclui acontecimentos de corioretinopatia e descolamento da retina indicativos de retinopatia serosa (ver secção 4.4)
[b] O número combinado inclui notificações de reações de fotossensibilidade, queimadura solar, dermatite solar, elastose actínica
[c] RAMs identificadas num estudo de cobimetinib em monoterapia (ML29733; estudo nos EUA). No entanto, estas RAMs também foram notificadas para a combinação de cobimetinib mais vemurafenib em estudos clínicos efetuados em doentes com melanoma irressecável ou metastático.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos mais frequentemente no braço Cotellic mais vemurafenib do que no braço placebo mais vemurafenib (todos os tipos e Graus: 13% *vs* 7%). A mediana do tempo para o primeiro aparecimento foi de 6,1 meses no braço Cotellic mais vemurafenib.

A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2 e não-graves. A maioria dos acontecimentos resolveram-se sem alteração da dose de Cotellic. Foram notificados acontecimentos hemorrágicos *major* (incluindo hemorragia intracraniana e do tracto gastrointestinal) durante a pós-comercialização. O risco de hemorragia pode ser aumentado com o uso concomitante de terapia antiplaquetária ou anticoagulante. Se houver hemorragia, tratar como indicado clinicamente (ver secção 4.2 e 4.4).

Rabdomiólise

Tem sido notificada rabdomiólise na pós-comercialização. Sinais ou sintomas de rabdomiólise justificam uma avaliação clínica e tratamento adequados, conforme indicado, juntamente com um ajuste de dose de Cotellic ou descontinuação de acordo com a gravidade da reação adversa (ver secção 4.2 e 4.4).

Fotossensibilidade

Foi observada fotossensibilidade com maior frequência no braço Cotellic mais vemurafenib *vs* o braço placebo e vemurafenib (47% *vs* 35%). A maioria dos acontecimentos foi de Grau 1 ou 2, com acontecimentos de Grau≥3 ocorridos em 4% dos doentes no braço Cotellic mais vemurafenib *vs* 0% no placebo mais vemurafenib.

Não existem tendências aparentes no tempo para o aparecimento de acontecimentos de Grau≥3. Os acontecimentos de fotossensibilidade de Grau ≥3 no braço Cotellic mais vemurafenib foram principalmente tratados com medicamentos tópicos em combinação com a interrupção da dose de cobimetinib e vemurafenib (ver secção 4.2).

Não foi observada evidência de fototoxicidade com Cotellic enquanto agente único.

Carcinoma espinhocelular cutâneo, queratoacantoma e hiperqueratose

Foi notificado carcinoma espinhocelular cutâneo com uma menor frequência no braço Cotellic e vemurafenib *vs* o braço placebo e vemurafenib (todos os Graus: 3% *vs* 13%). Foi notificado queratoacantoma com uma menor frequência no braço Cotellic mais vemurafenib *vs* o braço placebo mais vemurafenib (todos os Graus: 2% *vs* 9%). Foi notificada hiperqueratose com uma menor frequência no braço Cotellic mais vemurafenib *vs* placebo mais vemurafenib (todos os Graus: 11% *vs* 30%).

Retinopatia Serosa

Foram notificados casos de retinopatia serosa em doentes tratados com Cotellic (ver secção 4.4). Para doentes que notifiquem perturbações visuais novas ou agravadas, recomenda-se um exame oftalmológico. A retinopatia serosa pode ser controlada com a interrupção do tratamento, redução da dose ou com a descontinuação do tratamento (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificada diminuição da LVEF em relação à *baseline* em doentes em tratamento com Cotellic (ver secção 4.4). A LVEF deve ser avaliada antes do início do tratamento para estabelecer valores de *baseline*, após o primeiro mês de tratamento e, pelo menos, a cada 3 meses ou conforme indicado clinicamente até à descontinuação do tratamento. A diminuição da LVEF em relação à *baseline* pode ser controlada através da interrupção do tratamento, redução da dose ou com a descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Alterações laboratoriais

Alterações laboratoriais nos testes da função hepática

Foram observadas alterações laboratoriais nos testes da função hepática, especificamente ALT, AST e ALP em doentes tratados com Cotellic em combinação com vemurafenib (ver secção 4.4).
Devem ser monitorizados os testes de função hepática antes do início do tratamento combinado e mensalmente durante o tratamento, ou mais frequentemente, se clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Aumento da creatinafosfoquinase no sangue

Foram observados aumentos assintomáticos nos níveis de CPK no sangue com maior frequência no braço Cotellic mais vemurafenib *vs* placebo mais vemurafenib braço no Estudo GO28141 (ver secção 4.2 e 4.4). Foi observado um caso de rabdomiólise em cada braço de tratamento do estudo com aumentos simultâneos da CPK sanguínea.

A Tabela 4 fornece a frequência de alterações laboratoriais hepáticas medidas e aumento da creatina fosfoquinase para todos os Graus e Graus 3-4.

Tabela 4 Testes de função hepática e outros exames laboratoriais no estudo de fase III GO28141

Alterações nos dados laboratoriais notificados	Cobimetinib mais vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo mais 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 sanguínea aumentada	33	2	43	1
Outras alterações laboratoriais				
CPK sanguínea aumentada	70	12	14	<1

Populações especiais

Doentes idosos

No estudo de Fase III com Cotellic em combinação com vemurafenib em doentes com melanoma irressecável ou metastático) n=247, 183 doentes (74%) tinham <65 anos , e 44 doentes (18%) tinham 65-74 anos, 16 (6%) tinham 75-84 anos, e 4 doentes (2%) tinham ≥ 85 anos. A proporção de doentes que tiveram acontecimentos adversos (AA) foi similar nos doentes com idade <65 anos e naqueles com ≥65 anos. Os doentes com ≥65 anos foram mais propensos a ter acontecimentos adversos graves (SAEs) e a ter AA que levaram à descontinuação do cobimetinib do que nos doentes com <65 anos.

População pediátrica

A segurança de Cotellic em crianças e adolescentes não foi totalmente estabelecida. A segurança de Cotellic foi avaliada num estudo multicêntrico, sem ocultação, de escalonamento de dose em 55 doentes pediátricos com idades entre 2 e 17 anos com tumores sólidos. O perfil de segurança de Cotellic nestes doentes foi consistente com o da população adulta (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram efetuados estudos de farmacocinética em indivíduos com insuficiência renal. Com base nos resultados da análise farmacocinética da população, não se recomenda ajuste da dose no compromisso renal ligeiro a moderado. Os dados referentes a Cotellic em doentes com compromisso renal grave são escassos. Cotellic deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não é recomendado um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem casos de sobredosagem em humanos nos estudos clínicos. Em caso de suspeita de sobredosagem, o cobimetinib deve ser suspenso e instituído tratamento de suporte. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem de cobimetinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EE02

Mecanismo de ação

O cobimetinib é um inibidor oral reversível, seletivo, alostérico, que bloqueia a via das proteínas quinases ativadas por mitogénio (MAPK) ao ter como alvo as quinases (MEK) 1 e MEK 2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio, resultando na inibição da fosforilação da quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK) 1 e ERK 2. Portanto, o cobimetinib bloqueia a proliferação celular induzida pela via MAPK através da inibição da sinalização MEK1/2.
Nos modelos pré-clínicos, a combinação de cobimetinib com vemurafenib mostrou que ao ter simultaneamente como alvos as proteínas BRAF V600 mutadas e as proteínas MEK nas células de melanoma, a combinação dos dois fármacos inibe a reativação da via MAPK através das MEK 1/2, resultando numa inibição mais forte da sinalização intracelular e diminuição da proliferação das células tumorais.

Eficácia e segurança clínicas

Os dados sobre a segurança são limitados e não existem dados sobre a eficácia de Cotellic em combinação com vemurafenib em doentes com metástases no sistema nervoso central. Não existem dados em doentes com melanoma maligno não-cutâneo.

Estudo GO 28141 (coBRIM)

O Estudo GO28141 é um estudo de Fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, para avaliar a segurança e eficácia de Cotellic em combinação com vemurafenib comparativamente a vemurafenib mais placebo, em doentes não previamente tratados com melanoma irressecável localmente avançado (Estádio IIIc) ou metastático (Estádio IV) positivo para a mutação BRAF V600.

Apenas os doentes com índice desempenho ECOG 0 e1 foram incluídos no Estudo GO28141. Os doentes com índice de desempenho ECOG 2 ou superior foram excluídos do estudo.

Após confirmação da mutação BRAF V600, com o teste "cobas® 4800 BRAF V600 mutation test", 495 doentes não previamente tratados com melanoma irressecável localmente avançado ou metastático foram aleatorizados para tratamento com:

- Placebo um vez ao dia nos Dias 1-21 de cada ciclo de tratamento de 28 dias e 960 mg de vemurafenib duas vezes ao dia nos dias 1-28, ou
- Cotellic 60 mg uma vez ao dia nos Dias 1-21 de cada ciclo de tratamento de 28 dias e 960 mg de vemurafenib duas vezes por dia nos Dias 1-28

O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador (INV). Os objetivos secundários de eficácia incluíram sobrevivência global (OS), taxa de resposta objetiva, duração da resposta (DoR) avaliada por INV e PFS avaliada por um comité de revisão independente (IRF).

As características de *baseline* principais incluíram: 58% de doentes do sexo masculino, idade mediana de 55 anos (intervalo 23-88 anos), 60 % tinham melanoma metastático no estádio M1c e a proporção de doentes com LDH aumentada era 46,3% no braço cobimetinib mais vemurafenib e 43,0% no braço placebo mais vemurafenib.

No Estudo GO28141, 89 doentes (18,1%) tinham 65-74 anos, 38 doentes (7,7%) tinham 75-84 anos e 5 doentes (1,0%) tinham 85 ou mais anos.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 Resultados de eficácia do Estudo GO28141 (coBRIM) –

	Cotellic + vemurafenib N=247	**Placebo + vemurafenib N=248**
Objetivo Primário[a,f]		
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
Mediana (meses) (95 % IC)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Razão de risco (95% CI) [b]	0,58 (0,46; 0,72)	
Objectivos Secundários Principais[a,f]		
Sobrevivência global (OS)[g]		
Mediana (meses) (95 % IC)	22,3 (20,3; NA)	17,4 (15,0; 19,8)
Razão de risco (95% IC)[b]	0,70 (95% IC: 0,55; 0,90) (valor p = 0,0050[e])	
Taxa de resposta objetiva (ORR)[a]	172 (69,6%)	124 (50,0%)
(95% IC) para ORR[c]	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Diferença na % ORR (95% IC)[d]	19,6 (11,0; 28,3)	
Melhor Resposta Global		
Resposta Completa	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Resposta Parcial	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Doença estável	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Duração da Resposta (DoR)		
DoR mediana (meses) (95% IC) para a mediana	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NA = não avaliáveis

[a] Avaliado e confirmado pelo investigador (INV) utilizando RECIST v1.1

[b] Análise estratificada por região geográfica e classificação das metástases (estádio da doença)

[c] Utilizando o método Clopper-Pearson

[d] Utilizando o método de Hauck Anderson

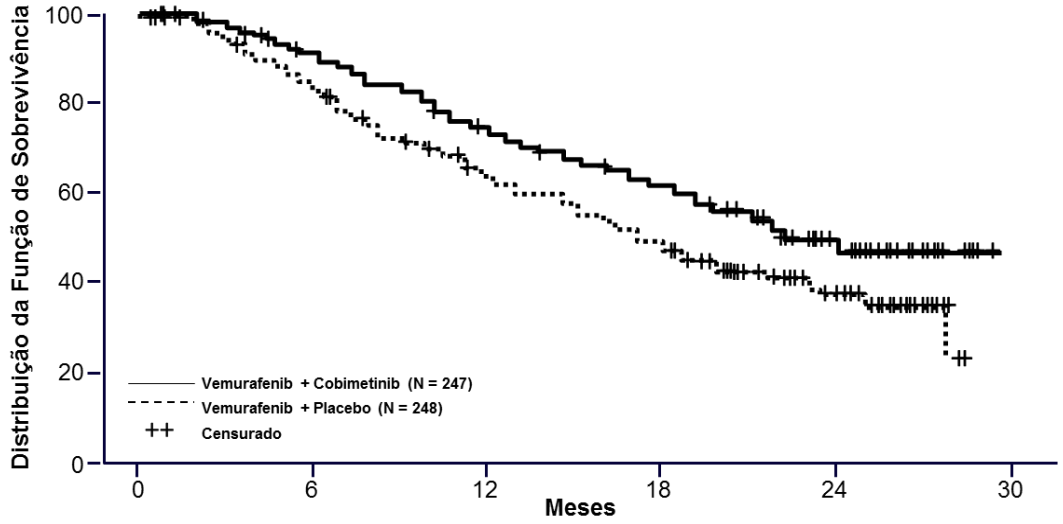
[e] O valor p (0,0050) para a OS ultrapassou o limite pré-definido (valor p <0,0499)

[f] A data de *cut-off* dos dados para esta análise atualizada de PFS e objetivos secundários de ORR, Melhor Resposta Global e DoR é 16 de janeiro de 2015. A mediana de seguimento foi de 14,2 meses.

[g] A data de *cut-off* dos dados para a análise de OS final é 28 de agosto de 2015 e a mediana de seguimento foi de 18,5 meses.

A análise primária dos Estudo GO28141 foi efetuada com uma data de *cut-off* de 09 de maio de 2014. Foi observada uma melhoria significativa do objetivo primário, PFS avaliada pelo investigador, nos doentes do braço Cotellic mais vemurafenib comparativamente ao braço placebo mais vemurafenib (HR 0,51 (0,39;0,68); valor-p<0,0001.
A estimativa da mediana para a PFS avaliada pelo investigador foi 9,9 meses para o braço Cotellic mais vemurafenib vs. 6,2 meses para o braço placebo mais vemurafenib. A estimativa mediana da avaliação independente da PFS foi 11,3 meses para o braço Cotellic mais vemurafenib vs 6,0 meses para o braço placebo mais vemurafenib (HR 0,60 (0,45;0,79); valor-p= 0,0003). A taxa de resposta objetiva global (ORR) no braço Cotellic mais vemurafenib foi 67,6% vs 44,8% no braço placebo mais vemurafenib. A diferença na ORR foi 22,9% (valor-p<0,0001).
Para o Estudo GO28141 a análise final de OS foi conduzida com a data de *cut off* de 28 de agosto de 2015. Foi observada uma melhoria significativa na OS nos doentes do braço Cotellic mais vemurafenib comparativamente ao braço placebo mais vemurafenib (Figura 1). A OS estimada a 1 ano (75%) e 2 anos (48%) para o braço Cotellic mais vemurafenib foi superior à do braço placebo mais vemurafenib (64% e 38%, respetivamente).

Figura 1 Curvas Kaplan-Meier de <u>sobrevivência global final</u> – população de intenção de tratar (data de *cut-off*: 28 de agosto de 2015)

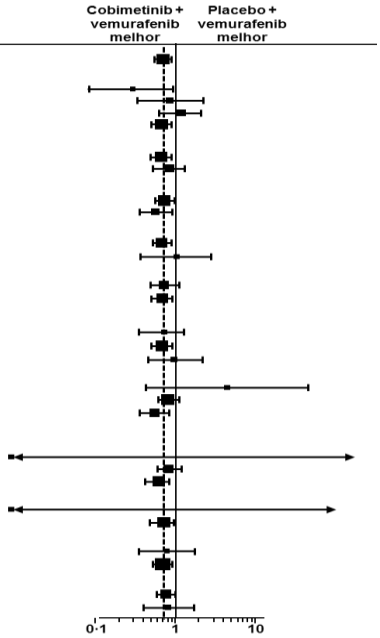


N.º de Doentes em Risco

Vemurafenib + Cobimetinib	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14
Vemurafenib + Placebo	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11

Figura 2: Modelo de efeito fixo para as taxas de risco da análise de subgrupos da sobrevivência final – população de intenção de tratar (data de *cut-off*: 28 de agosto de 2015)

		Placebo + vemurafenib n=248			Cobimetinib + vemurafenib n=247				
Fatores de Risco Iniciais	N	n	Casos	Mediana (meses)	n	Casos	Mediana (meses)	Hazard Ratio	95% IC Wald
Todos os doentes*	495	248	141	17·4	247	114	22·3	0·70	(0·54-0·89)
Estádio da Doença									
IIIC	34	13	6	19·1	21	4	NA	0·29	(0·08-1·03)
M1A	80	40	9	NA	40	8	NA	0·85	(0·33-2·19)
M1B	82	42	20	23·3	40	22	19·4	1·13	(0·62-2·08)
M1C	299	153	106	14·8	146	80	18·9	0·65	(0·48-0·87)
Estádio da Doença (IIIc/M1a/M1b, or M1c)									
M1C	299	153	106	14·8	146	80	18·9	0·65	(0·48-0·87)
Estádio Irressecável IIIC/M1A/M1B	196	95	35	NA	101	34	NA	0·83	(0·52-1·33)
Grupo Etário (anos)									
<65	362	179	99	18·3	183	85	22·1	0·75	(0·56-1·01)
≥65	133	69	42	14·7	64	29	24·1	0·56	(0·35-0·91)
Raça									
Caucasianos	462	235	135	17·4	227	104	22·8	0·68	(0·53-0·88)
Não caucasianos	33	13	6	NA	20	10	22·3	1·00	(0·36-2·76)
Sexo									
Feminino	209	108	54	22·7	101	40	NA	0·72	(0·48-1·08)
Masculino	286	140	87	15·0	146	74	21·1	0·66	(0·48-0·90)
Região Geográfica									
Australia/Nova Zelândia/Outros	78	38	16	23·0	40	13	NA	0·71	(0·34-1·48)
Europa	366	184	111	16·1	182	87	22·8	0·67	(0·51-0·89)
América do Norte	51	26	14	22·7	25	14	19·2	0·95	(0·45-2·00)
Índice de desempenho ECOG									
Desconhecido	8	4	2	NA	4	3	15·7	4·34	(0·42, 44.42)
0	348	164	83	19.8	184	83	23·8	0·80	(0·59-1·09)
1	138	80	56	11.7	58	28	21·8	0·53	(0·34-0·84)
2	1				1	0	NA	NA	(NA-NA)
Rastreio LDH sérica									
Desconhecido	11	6	5	9·4	5	0	NA	<0·01	(0·00-NA)
Elevado	216	104	70	11·2	112	73	14·8	0·77	(0·56-1·07)
Normal	268	138	66	23·3	130	41	NA	0·59	(0·40-0·87)
Metástases Cerebrais tratadas previamente									
Sim	3	2	1	NA	1	0	NA	<0·01	(0.00-NA)
Não	492	246	140	17·4	246	114	22·3	0·70	(0·55-0·89)
Terapêutica Adjuvante prévia									
Sim	48	24	13	19·1	24	10	NA	0·76	(0·33-1·75)
Não	447	224	128	17·4	223	104	22·3	0·69	(0·53-0·89)
Mutação BRAF^{V600}									
V600E	344	174	101	17·5	170	82	21·9	0·73	(0·55-0·98)
V600K	56	32	17	16·7	24	11	24·1	0·79	(0·37-1·69)



O estado de saúde global/qualidade de vida relacionada com a saúde comunicada pelo doente foram medidos utilizando EORTC *Quality of Life Questionnaire* – Core 30 (QLQ-C30). Os scores para todos os domínios funcionais e a maioria dos sintomas (perda de apetite, obstipação, náuseas e vómitos, dispneia, dor, fadiga) mostraram que a variação média desde a *baseline* foi semelhante entre os dois grupos de tratamento e não demonstrou uma alteração clinicamente significativa (todos os scores ≤ 10 pontos de variação em relação à *baseline*).

Estudo NO25395 (BRIM7)

A eficácia de Cotellic foi avaliada no estudo Fase Ib, NO25395, o qual foi desenhado para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia de Cotellic quando adicionado ao vemurafenib para o tratamento de doentes de melanoma irressecável ou metastático positivo para a mutação BRAFV600 (conforme detetado pelo cobas® 4800 BRAF V600 *Mutation Test*).

Este estudo tratou 129 doentes com Cotellic e vemurafenib: 63 eram doentes *naïve* para a terapêutica com inibidor BRAF (BRAFi) e 66 doentes tinha previamente progredido com terapêutica anterior com vemurafenib. Entre os 63 doentes *naïve* para BRAFi, 20 doentes tinham sido tratados anteriormente com terapêutica sistémica para o melanoma avançado, na sua maioria (80%) imunoterapia.

Os resultados da população *naïve* para BRAFi do estudo NO25395 foram geralmente consistentes com os do Estudo GO28141. Os doentes *naïve* para BRAFi (n=63) obtiveram uma taxa de resposta objetiva de 87%, incluindo uma resposta completa em 16% dos doentes. A duração mediana da resposta foi de 14,3 meses. A mediana da PFS para os doentes *naïve* para BRAFi foi de 13,8 meses, com tempo de seguimento mediano de 20,6 meses.

Entre os doentes que progrediram com vemurafenib (n=66), a taxa de resposta objetiva foi 15%. A duração mediana da resposta foi 6,8 meses. A PFS mediana dos doentes que tinham progredido com vemurafenib foi 2,8 meses, com mediana de seguimento de 8,1 meses.

Em doentes *naïve* para terapêutica com inibidor BRAF, a sobrevivência global mediana foi de 28,5 meses (95% IC 23,3-34,6). Em doentes que progrediram com terapêutica com inibidor BRAF, a sobrevivência global mediana foi de 8,4 meses (95% IC 6,7-11,1).

População pediátrica

Foi realizado um estudo de fase I/II, multicêntrico, sem ocultação, de escalonamento de dose em doentes pediátricos (< 18 anos, n=55) para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética de Cotellic. O estudo incluiu doentes pediátricos com tumores sólidos com ativação conhecida ou potencial da via RAS/RAF/MEK/ERK, para os quais a terapêutica padrão provou ser ineficaz ou intolerável ou para os quais não existem opções curativas de tratamento padrão de cuidados. Os doentes foram tratados com até 60 mg de Cotellic por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias. A taxa de resposta global foi baixa com apenas 2 respostas parciais (3,6%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a toma oral de uma dose de 60 mg em doentes com cancro, o cobimetinib mostrou uma taxa de absorção moderada com um T_{max} mediano de 2,4 horas. A C_{max} e AUC_{0-24} médias em estado estacionário foram 273 ng/ml e 4340 ng.h/ml, respetivamente. A taxa de acumulação média no estado estacionário foi aproximadamente 2,4 vezes. O cobimetinib tem uma farmacocinética linear no intervalo de dose ~3,5 mg a 100 mg.

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

A farmacocinética do cobimetinib não é alterada quando administrado com alimentos (refeição rica em gorduras), em comparação com o estado de jejum em indivíduos saudáveis. Como os alimentos não alteram sua farmacocinética, cobimetinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

A ligação de cobimetinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é de 94,8%. Não foi observada nenhuma ligação preferencial aos glóbulos vermelhos (razão sangue /plasma de 0,93).

O volume de distribuição foi de 1050 L em indivíduos saudáveis tratados com uma dose intravenosa de 2 mg. Com base na análise farmacocinética da população, o volume de distribuição aparente foi de 806 L em doentes com cancro.

Cobimetinib é um substrato da gp-Pp *in vitro*. O transporte através da barreira hematoencefálica é desconhecido.

Biotransformação

A oxidação pelo CYP3A4 e a glucoronidação pelo UGT2B7 parecem ser as principais vias de metabolização do cobimetinib. O cobimetinib é a porção predominante no plasma. Não foram observados no plasma nenhuns metabolitos oxidativos superiores a 10% da radioatividade total em circulação ou metabolitos humanos específicos. O medicamento inalterado nas fezes e na urina foi responsável por 6,6% e 1,6% da dose administrada, respetivamente, indicando que o cobimetinib é principalmente metabolizado com eliminação renal mínima. Os dados *in vitro* indicam que cobimetinib não é um inibidor do OAT1, OAT3 ou OCT2.

Eliminação

Cobimetinib e seus metabolitos foram caracterizados num estudo de balanço de massa em indivíduos saudáveis. Em média, 94% da dose foi recuperada dentro de 17 dias. Cobimetinib foi extensivamente metabolizado e eliminado nas fezes.

Após a administração intravenosa de uma dose de 2 mg de cobimetinib, a depuração plasmática média (CL) foi de 10,7 L/h. A CL média aparente após a administração oral de 60 mg em doentes com cancro foi de 13,8 L/h.
A semivida de eliminação média após administração oral de cobimetinib foi de 43,6 horas (intervalo: 23,1 a 69,6 horas). Portanto, pode levar até 2 semanas após a interrupção do tratamento para cobimetinib ser completamente removido da circulação sistémica.

Populações especiais

Com base numa análise farmacocinética da população, sexo, raça, etnia, ECOG basal, compromisso renal ligeiro e moderado não afetaram a farmacocinética do cobimetinib. A idade na *baseline* e peso corporal na *baseline* foram identificados como covariáveis estatisticamente significativas na depuração e volume de distribuição de cobimetinib, respetivamente. No entanto, a análise de sensibilidade sugere que nenhuma destas covariáveis tiveram um impacto clinicamente significativo na exposição no estado estacionário.

Género

Com base numa análise farmacocinética da população, incluindo 210 mulheres e 277 homens, o género não tem efeito na exposição do cobimetinib.

Idosos

Com base numa análise farmacocinética da população, incluindo 133 doentes ≥ 65 anos, a idade não tem efeito na exposição do cobimetinib.

Compromisso renal

Com base em dados pré-clínicos e do estudo de equilíbrio de massa, o cobimetinib é principalmente metabolizado com eliminação renal mínima. Não foi efetuado um estudo formal de farmacocinética em doentes com compromisso renal.

A análise farmacocinética da população com dados de 151 doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina (CRCL) de 60 a menos de 90 ml/min), 48 doentes com compromisso renal moderado (CRCL de 30 a menos de 60 ml/min), e 286 doentes com função renal normal (CRCL maior do que ou igual a 90 ml/min), mostrou que a CRCL não teve nenhuma influência significativa sobre a exposição de cobimetinib. Com base na análise farmacocinética da população, o compromisso renal ligeiro a moderado não influencia a exposição de cobimetinib. Os dados de Cotellic em doentes com compromisso renal grave são limitados.

Compromisso hepático

A farmacocinética do cobimetinib foi avaliada em 6 indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), 6 indivíduos com compromisso hepático moderado (Child Pugh B), 6 indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C) e 10 indivíduos saudáveis. As exposições sistémicas a cobimetinib total após uma dose única foram similares em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado em comparação com indivíduos saudáveis, enquanto indivíduos com compromisso hepático grave apresentaram exposições a cobimetinib total inferiores (razão da média geométrica da $AUC_{0-\infty}$ de 0,69 em comparação com indivíduos saudáveis), que não é considerado clinicamente significativo. As exposições a cobimetinib não ligado foram semelhantes entre os indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado comparativamente a indivíduos com função hepática normal, enquanto indivíduos com compromisso hepático grave tinham aproximadamente exposições 2-vezes mais elevadas (ver secção 4.2).

População pediátrica

A dose máxima tolerada (MTD) em doentes pediátricos com cancro para as formulações em comprimidos e suspensão foi declarada em 0,8 mg/kg/dia e 1,0 mg/kg/dia, respetivamente. A média geométrica (CV%) das exposições no estado estacionário em doentes pediátricos no MTD declarado de 1,0 mg/kg/dia (formulação em suspensão) foi $C_{max,ss}$ 142 ng/ml (79,5%) e $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.h/ml (87,0%), que é aproximadamente 50% menor do que em adultos na dose de 60 mg uma vez ao dia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com o cobimetinib. Os estudos convencionais de genotoxicidade com o cobimetinib foram negativos.

Não foram efetuados estudos dedicados à fertilidade com cobimetinib em animais. Nos estudos de toxicidade, foram observadas alterações degenerativas em tecidos reprodutivos, incluindo aumento da apoptose/necrose do corpo lúteo e vesículas seminais, células epiteliais do epidídimo e vagina em ratos e células epiteliais do epidídimo em cães. A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

Quando administrado a ratos fêmea grávidas, o cobimetinib causou embrioletalidade e malformações fetais dos grandes vasos e crânio nas exposições sistémicas semelhantes à doses recomendada para exposição humana.

A segurança cardiovascular do cobimetinib com vemurafenib não foi avaliada *in vivo. In vitro,* o cobimetinib produziu inibição moderada do canal iónico hERG (IC_{50}= 0,5 mM [266 ng/ml]), que é aproximadamente 18 vezes maior do que as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) da dose de 60 mg a ser comercializada (não ligado Cmax=14 ng/ml [0,03 uM]).

Os estudos de toxicidade em ratos e cães identificaram alterações degenerativas geralmente reversíveis na medula óssea, trato gastrointestinal, pele, timo, glândula adrenal, fígado, baço, nódulos linfáticos, rins, coração, ovário e vagina com exposições plasmáticas abaixo dos níveis eficazes clínicos. Toxicidades limitantes da dose incluíram ulcerações da pele, exsudados de superfície, e acantose em ratos e inflamação crónica ativa e degeneração do esófago associada com vários graus de gastroenteropatia em cães.

Num estudo de toxicidade de dose repetida em ratos jovens, as exposições sistémicas a cobimetinib foram 2 a 11 vezes superiores no dia 10 pós-natal do que no dia 38 pós-natal, no qual as exposições foram semelhantes aos de ratos adultos. Em ratos jovens, a administração de cobimetinib resultou em alterações semelhantes às observadas em estudos de toxicidade principais em adultos, incluindo alterações degenerativas reversíveis no timo e fígado, diminuição do baço e peso da tiroide/paratiroide, aumento do fósforo, bilirrubina e massa de glóbulos vermelhos e diminuição dos triglicéridos. Ocorreu mortalidade em animais jovens numa dose (3 mg /kg) que não levou a mortalidade em animais adultos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Núcleo do comprimido</u>
Lactose monoidratada
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose de sódio (E468)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido
Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC transparente contendo 21 comprimidos. Cada embalagem contém 63 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1048/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 novembro 2015
Data da última renovação: 25 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

18 de março de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do disco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cotellic 20 mg comprimidos revestidos por película
cobimetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém hemifumarato de cobimetinib equivalente a 20 mg de cobimetinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os comprimidos também contêm lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

63 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1048/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cotellic

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS CONTENTORAS

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cotellic 20 mg comprimidos revestidos por película
cobimetinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Cotellic 20 mg comprimidos revestidos por película
cobimetinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cotellic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cotellic
3. Como tomar Cotellic
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cotellic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cotellic e para que é utilizado

O que é Cotellic
Cotellic é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa cobimetinib.

Para que é utilizado Cotellic
Cotellic é utilizado para tratar doentes adultos com um tipo de cancro da pele chamado melanoma, que se estendeu a outras partes do corpo ou que não pode ser removido por cirurgia.
- É utilizado em combinação com outro medicamento anticancerígeno chamado vemurafenib.
- Apenas pode ser utilizado nos doentes cujo tumor tem uma alteração (mutação) numa proteína chamada "BRAF". Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá testar para esta mutação. Esta alteração pode ter levado ao desenvolvimento de melanoma.

Como funciona Cotellic
Cotellic tem como alvo uma proteína chamada "MEK" que é importante no controlo do crescimento das células cancerígenas. Quando Cotellic é utilizado em combinação com vemurafenib (que tem como alvo a proteína "BRAF" alterada), retarda ainda mais ou para o crescimento do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cotellic

Não tome Cotellic:
- se tem alergia ao cobimetinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Cotellic.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Cotellic se tiver:

- Hemorragia

Cotellic pode causar hemorragia grave, sobretudo no cérebro e estômago (*ver também "hemorragia grave" na Secção 4*). Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer hemorragia anormal ou algum destes sintomas: dores de cabeça, tonturas, fraqueza, sangue nas fezes ou fezes negras e vomitar sangue.

- Problemas nos olhos

Cotellic pode causar problemas nos olhos (*ver também "Problemas nos olhos (visão)" na Secção 4*). Informe o seu médico imediatamente se começar a ter os seguintes sintomas: visão turva, visão distorcida, perda parcial da visão, ou quaisquer outras alterações da sua visão durante o tratamento. O seu médico deve examinar os seus olhos se tiver quaisquer problemas de visão novos ou que agravem enquanto estiver a tomar Cotellic.

- Problemas no coração

Cotellic pode diminuir a quantidade de sangue bombeado pelo seu coração (*ver também "Problemas de coração" na Secção 4*). O seu médico deve fazer testes antes e durante o seu tratamento com Cotellic para verificar como o seu coração está a bombear o sangue. Informe o seu médico imediatamente se lhe parecer sentir que o seu coração tem os batimentos fortes, acelerados ou irregulares, ou se sentir tonturas, atordoamento, falta de ar, cansaço ou inchaço nas pernas.

- Problemas no fígado

Cotellic pode aumentar a quantidade de algumas enzimas hepáticas no sangue durante o tratamento. O seu médico irá fazer análises ao sangue para verificar estes valores e monitorizar como o seu fígado está a funcionar.

- Problemas musculares

Cotellic pode aumentar os níveis de creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente nos músculos, coração e cérebro. Isto pode ser um sinal de lesão muscular (rabdomiólise) (*ver também "problemas musculares" na Secção 4*). O seu médico irá fazer análises sanguíneas para monitorização. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas: dores musculares, espasmos musculares, fraqueza ou urina escura ou vermelha.

- Diarreia

Informe o seu médico imediatamente se tiver diarreia. A diarreia severa pode causar a perda de fluído corporal (desidratação). Siga as instruções do seu médico sobre o que fazer para ajudar a prevenir ou tratar a diarreia.

Crianças e adolescentes
Cotellic não é recomendado para crianças e adolescentes. A segurança e eficácia de Cotellic em pessoas mais jovens do que 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Cotellic
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de Cotellic poder afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Cotellic funciona.

Fale com o seu médico antes de tomar Cotellic se estiver a tomar:

Medicamento	**Objetivo do medicamento**
itraconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, voriconazol, rifampicina, posaconazol, fluconazol, miconazol	para algumas infeções fúngicas e bacterianas
ritonavir, cobicistate, lopinavir, delavirdina, amprenavir, fosamprenavir	para a infeção por VIH
telaprevir	para a hepatite C
nefadozona	para a depressão
amiodarona	para um batimento cardíaco irregular
diltiazem, verapamilo	para a pressão arterial elevada
imatinib	para o cancro
carbamazepina, fenitoína	para ataques epiléticos (convulsões)
hipericão	um medicamento à base de plantas, utilizado para tratar a depressão. Disponível sem receita médica.

Cotellic com alimentos e bebidas
Evite tomar Cotellic com sumo de toranja. Isto é porque pode aumentar a quantidade de Cotellic no seu sangue**.**

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Cotellic não é recomendado durante a gravidez – embora os efeitos de Cotellic não tenham sido estudados na mulher grávida, pode causar danos permanentes ou defeitos à nascença no feto.
- Caso engravide durante o tratamento com Cotellic ou nos 3 meses após a última dose, informe o seu médico imediatamente.
- Desconhece-se se Cotellic passa para o leite materno. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e riscos de tomar Cotellic, se estiver a amamentar.

Contraceção
Mulheres com potencial para engravidar devem usar dois métodos contracetivos eficazes, como um preservativo ou outro método de barreira (com espermicida, se disponível) durante o tratamento e até pelo menos 3 meses após o tratamento. Pergunte ao seu médico sobre a melhor contraceção para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Cotellic pode afetar sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Evite conduzir ou utilizar máquinas, se tiver problemas com a sua visão ou outros problemas que possam afetar a sua capacidade, por exemplo se se sentir tonto ou cansado. Fale com seu médico se tiver dúvidas.

Cotellic contém lactose e sódio
Os comprimidos contêm lactose (um tipo de açúcar). Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Cotellic

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar
A dose recomendada é de 3 comprimidos (um total de 60 mg) uma vez ao dia.
- Tome os comprimidos todos os dias durante 21 dias (chamado um "período de tratamento").
- Após os 21 dias, não tome qualquer comprimido de Cotellic durante 7 dias. Durante esta pausa de 7 dias no tratamento com Cotellic, deve continuar a tomar o vemurafenib conforme indicado pelo seu médico.
- Inicie o seu próximo período de tratamento de 21 dias com Cotellic após a pausa de 7 dias.
- Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode decidir diminuir a sua dose, interromper o tratamento temporariamente ou permanentemente. Tome Cotellic exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

Tomar o medicamento
- Engula os comprimidos inteiros com água.
- Cotellic pode ser tomado com ou sem alimentos.

Caso esteja com vómitos
Se estiver com vómitos após tomar Cotellic, não tome uma dose adicional de Cotellic nesse dia. Continue a tomar Cotellic como habitualmente, no dia seguinte.

Se tomar mais Cotellic do que deveria
Se tomar mais Cotellic do que deveria, fale com um médico imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Cotellic
- Se for mais do que 12 horas antes da sua próxima dose, tome a dose em falta logo que se lembrar.
- Se for menos de 12 horas antes da sua próxima dose, ignore a dose esquecida. Tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Cotellic
É importante que continue a tomar Cotellic durante o tempo indicado pelo seu médico.
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver efeitos indesejáveis o seu médico pode decidir reduzir a dose, interromper o tratamento temporariamente ou permanentemente.

Por favor consulte o Folheto Informativo do vemurafenib, que é utilizado em combinação com Cotellic.

Efeitos indesejáveis graves
Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis indicados abaixo ou caso estes se agravem durante o tratamento.

Hemorragia grave (frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
Cotellic pode causar hemorragia grave, especialmente no cérebro ou estômago. Dependendo da localização da hemorragia, os sintomas podem incluir:
- dores de cabeça, tonturas ou fraqueza
- vomitar sangue
- dor abdominal
- fezes vermelhas ou negras

Problemas nos olhos (visão) (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
Cotellic pode causar problemas nos olhos. Alguns desses problemas nos olhos podem ser um resultado de "retinopatia serosa" (uma acumulação de líquido sob a retina no olho). Os sintomas de retinopatia serosa incluem:

- visão turva
- visão distorcida
- perda parcial da visão
- quaisquer outras alterações na sua visão.

Problemas cardíacos (frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
Cotellic pode diminuir a quantidade de sangue bombeado pelo seu coração. Os sintomas podem incluir:

- sentir tonturas
- sentir atordoamento
- sentir falta de ar
- sentir cansaço
- sentir que seu coração está com batimentos fortes, acelerados ou irregulares
- inchaço nas pernas.

Problemas musculares (pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
Cotellic pode provocar lesão do músculo (rabdomiólise). Os sintomas podem incluir:

- dores musculares
- espasmos musculares e fraqueza
- urina escura ou vermelha

Diarreia (muito frequente: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
Informe o seu médico imediatamente se tiver diarreia e siga as instruções do seu médico sobre o que fazer para ajudar a prevenir ou tratar a diarreia.

Outros efeitos indesejáveis
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- aumento da sensibilidade da pele à luz solar
- erupção cutânea
- sensação de enjoo (náuseas)
- febre
- arrepios
- enzimas hepáticas aumentadas (mostrado nas análises ao sangue)
- resultados alterados das análises ao sangue relacionadas com a creatinafosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro e músculo esquelético
- vómitos
- erupção cutânea com uma área plana descorada ou com um alto como acne
- pressão arterial alta
- anemia (um nível baixo de glóbulos vermelhos)
- sangramento
- espessamento anormal da pele
- inchaço geralmente nas pernas (edema periférico)
- pele seca ou com comichão
- Boca dorida ou úlceras na boca, inflamação das membranas mucosas (estomatite)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- alguns tipos de cancro da pele, tais como carcinoma de células basais, carcinoma espinhocelular cutâneo e queratoacantoma

- desidratação, quando o seu corpo não tem fluído suficiente
- diminuição dos níveis de fosfato ou de sódio (mostrada em testes de sangue)
- aumento nos níveis de açúcar (mostrado nas análises ao sangue)
- aumento do pigmento do fígado (chamado "bilirrubina") no sangue. Os sinais incluem amarelecimento da pele ou dos olhos
- inflamação dos pulmões que pode causar dificuldade em respirar, e ser potencialmente fatal (chamado de "pneumonia").

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Cotellic

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister após EXP e na embalagem exterior após EXP.O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cotellic

- A substância ativa é o cobimetinib. Cada comprimido revestido por pelicula contém hemifumarato de cobimetinib equivalente a 20 mg de cobimetinib.
- Os outros componentes são (ver Secção 2 “Cotellic contém lactose e sódio”):
  - Núcleo do comprimido: lactose monoidratada, celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica (E468) e estearato de magnésio (E470b).
  - Película de revestimento: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 e talco (E553b).

Qual o aspeto de Cotellic e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Cotellic são brancos, redondos, com "COB" gravado num dos lados. Está disponível um tamanho de embalagem: 63 comprimidos (3 blisters de 21 comprimidos).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em junho de 2025.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu .