



INDICATION AMM



Le **cobimetinib** est un **inhibiteur réversible qui bloque la voie des MAPK** (mitogen-activated protein kinases) en ciblant MEK1 et MEK2 (mitogenactivated extracellular signal regulated kinases), conduisant à une inhibition de la phosphorylation d'ERK1 et ERK2 (extracellular signal-related kinases). Le cobimetinib bloque la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK en inhibant le nœud de signalisation MEK1/2.

Le cobimetinib est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique **porteur d'une mutation BRAF V600**. La présence de la mutation doit être confirmée par un test validé.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE



Médicament soumis à **prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en cancérologie et en oncologie médicale. Il est disponible dans **les pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES



Une présentation est disponible sous forme d'une **boîte de 63 comprimés** (3 plaquettes thermoformées de 21 comprimés) dosés à 20 mg (5 643 € HT).

A conserver à une **température inférieure à 25°C**. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE



La posologie recommandée de COTELLIC est de **60 mg par jour pendant 21 jours suivis de 7 jours de repos**.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste favorable pour le patient.

COTELLIC[®] se prend **en une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas** toujours au même moment de la journée. Les comprimés de cobimetinib doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.

INTERACTIONS



INHIBITEURS CYP 3A4 : augmentation de la toxicité	INDUCTEURS CYP 3A4 : moindre efficacité
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique), Tabac Millepertuis (Hypericum perforatum) Corticoïdes à fortes doses

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine et le vérapamil peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de cobimetinib. Le cobimetinib doit être utilisé avec prudence chez patients présentant des facteurs de risques de saignements tels que des métastases cérébrales, et/ou patients sous antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : attention aux plantes dont les interactions sont inconnues.

Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

EFFETS INDESIRABLES



Anémie	⇒	La surveillance hématologique est à réaliser	⇒	Adaptation du traitement en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste
Nausées et vomissements	⇒	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	⇒	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Diarrhées	⇒	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti diarrhéique est envisageable.	⇒	Surveillance particulière chez les patients >80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Rash cutané, photosensibilisation	⇒	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	⇒	Traitement possible à base de médicaments topiques. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt temporaire avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.
Hypertension, hémorragies (épistaxis, saignement gengives hématurie...)	⇒	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est >140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du cobimetinib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	⇒	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du cobimetinib si HTA sévère et non contrôlée. En cas d'hémorragies grade 3 ou 4 : interruption. Prévenir le spécialiste
Élévation CPK rhabdomyolyse	⇒	Mesure régulière du taux de créatine et de créatine phosphokinase	⇒	Si élévation, recherche de signes de rhabdomyolyse ou autres causes. Si rhabdomyolyse + élévation de CPK ou élévation de CPK de grade 4 : interruption du traitement. Prévenir le spécialiste
Toxicité hépatique	⇒	Bilan hépatique à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement (surveillance des transaminases, phosphatases alcalines et hyperbilirubinémie).	⇒	En cas d'hépatite toxique, prévenir d'urgence le spécialiste qui peut décider d'une suspension temporaire de traitement, d'une réduction posologique ou d'un arrêt définitif du cobimetinib.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés. Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur. **Ne pas jeter les emballages entamés, ni les comprimés à la poubelle.** Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien**.

Le **Cotellic contient du lactose**. Contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).

En cas d'oubli d'une prise :

≤ 12 heures, le patient peut prendre la dose prescrite.

>12 heures, le patient ne doit pas prendre de dose ni doubler la prise suivante.

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par COTELLIC®. Utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. En particulier, une contraception mécanique sera à privilégier.

Eviter l'**exposition prolongée au soleil** et **expliquer au patient qu'il doit se protéger**.

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- **signes infectieux** pour réaliser une NFS en urgence,
- **essoufflement**, œdème des membres et douleur thoracique.
- **signes hémorragiques**
- **problèmes oculaires** : vision trouble, vision déformée, déficience visuelle