

# Fiche aide professionnel de santé

**COBIMETINIB**

**COTELLIC<sup>®</sup>**

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

## Forme / Présentation / Prix

- **Forme** : Comprimé pelliculé rond, blanc, gravé « COB » sur une face.  
Dosage : 20 mg



- **Présentation** : Boîte de 63 comprimés (3 plaquettes de 21 comprimés).
- **Prix** : 6 391 € la boîte de 63 comprimés soit 101 € le comprimé.

## Conditions de prescription et délivrance

- Liste I.
- Médicament soumis à **prescription et dispensation hospitalières**.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## **Classe pharmacologique : Agents antinéoplasiques (inhibiteur de protéine Kinase)**

La voie MAPK (mitogen-activated protein kinase) / MEK (extracellular signal regulated kinase) est une voie de signalisation majeure qui régule la prolifération, le cycle et la survie cellulaire, l'angiogénèse et la migration cellulaire.

Le cobimetinib est un inhibiteur réversible, sélectif, allostérique qui bloque la voie MAPK en ciblant MEK1/2 entraînant une inhibition du signal intracellulaire et une diminution de la prolifération des cellules tumorales.

### **Indication de l'AMM**

**Cobimetinib** (Cotellic<sup>®</sup>) est indiqué en **association au vémurafenib** (Zelboraf<sup>®</sup>) dans le traitement en 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes, atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, **porteur d'une mutation BRAF V600, ayant un indice ECOG 0 ou 1.**

### **Posologie**

Dose recommandée :

**60 mg** (soit 3 comprimés), **1 fois par jour**,

- pendant 21 jours consécutifs,
- suivi d'une période sans traitement de 7 jours.

Adaptations posologiques : Une diminution de la posologie à 40 mg ou 20 mg peut être nécessaire selon la tolérance des patients.

### **Mode d'administration**

**1 fois par jour matin ou soir** avec un grand verre d'eau avec ou sans aliments, mais toujours de la même façon et à la même heure.

Omission de dose :

- il reste plus de 12 h avant la prochaine prise, le patient doit prendre sa dose,
- il reste moins de 12 h, le patient ne doit pas prendre sa dose et attendre la prise suivante sans la doubler.

En cas de vomissements ne pas prendre de dose supplémentaire.

## **Précautions d'emploi**

### **✓ Avant toute initiation de traitement, il est indispensable de :**

- Confirmer la présence de la mutation BRAF<sup>V600</sup> par un test validé par une plateforme de génétique moléculaire du cancer.
- Contrôler la FEVG.
- Contrôler le bilan hépatique (transaminases ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, gamma-GT).
- De faire un examen ophtalmologique (acuité visuelle, pression intraoculaire, fond d'œil).
- Doser CPK et créatinine (puis surveillance mensuelle)

✓ Surveillance de la fonction hépatique tous les mois pendant le traitement, et de la FEVG le 1<sup>er</sup> mois et tous les 3 mois ensuite.

✓ Ce médicament **contient du LACTOSE**, ne pas l'administrer chez les patients ayant une intolérance au galactose, un déficit en lactase, une malabsorption du glucose/galactose (maladies héréditaires rares).

## **Interactions médicamenteuses**

Cobimetinib est **métabolisé par le cytochrome P450** : prendre en compte l'association à des inducteurs et des inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 :

*Inhibiteurs CYP3A4* = antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse...

**A éviter pour les inhibiteurs puissants.**

*Inducteurs CYP3A4* = rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone...

**A éviter pour les inducteurs puissants.**

Cobimetinib doit être utilisé avec prudence chez les patients qui utilisent des médicaments qui augmentent le risque hémorragique (notamment des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants).

## **Grossesse et Allaitement**

- Utiliser **deux méthodes efficaces de contraception** (hormonale **et** mécanique) **pendant le traitement et au moins 3 mois après la dernière dose.**
- Allaitement interdit.

## **Contre-indications**

- Hypersensibilité au Cobimetinib ou à l'un des excipients.

## **Effets indésirables les plus fréquents** **Prévention et conduite à tenir en cas de :**

### **Nausées, vomissements (très fréquents)**

**Prévention** = antiémétique, repas légers et fractionnés.

**Que faire ?** Antiémétiques, boire fréquemment de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées, renutrition/réhydratation.

### **Diarrhées (très fréquentes)**

**Prévention** = Surveiller l'alimentation.

**Que faire ?** Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.

**Eviter** l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits...).

**Privilégier** les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes...

Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).

Si la diarrhée persiste, contacter l'oncologue.

**Surveiller** le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

### **Troubles cardiovasculaires : fréquents**

**Diminution de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG), hypertension**, majoration des symptômes fonctionnels en lien avec une insuffisance veineuse, accidents thromboemboliques, rétention hydrique.

**Que faire ?**

Pesées régulières, surveillance tensionnelle, bas de contention, suivi de la FEVG.

Arrêt du tabac à préconiser.

Consulter le médecin traitant en cas d'anomalie de la tension artérielle ou de signes évocateurs d'accidents thromboemboliques.

### **Hémorragies**

Modification de la posologie.

### **Rhabdomyolyse**

**Que faire ?**

Contacteur l'oncologue.

### **Troubles oculaires (flou visuel, occlusion veineuse rétinienne, décollement de la rétine) : très fréquents à fréquents**

**Que faire ?** Consulter le médecin traitant.

### **Affections cutanées (éruptions cutanées, photosensibilité, carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose) : très fréquents**

**Prévention** = crème hydratante, protection solaire, maquillage hypoallergénique, savon surgras.

**Que faire ?** Si éruptions graves, contacter l'oncologue.

### **Troubles hépatiques : peu fréquents**

Augmentation des transaminases, des gamma GT, des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Surveiller le bilan hépatique.