





Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

COBIMETINIB - COTELLIC®

Présentation





| Classification médicamenteuse | Dosage | Photographies |
|--|--------|--|
| Thérapie ciblée : inhibiteur des protéines kinases MEK 1/2 | 20 mg |   |

Indications AMM

Mélanome malin non résecable ou métastatique de l'adulte, porteur d'une mutation BRAF V600, en association avec le vemurafenib

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

| | | |
|---|---|--|
| Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas |    | |
| J1 - J21, reprise à J29 |  | |

Posologie : **60 mg / jour** soit 3 comprimés en 1 prise par jour pendant 21 jours tous les 28 jours

Adaptation des doses possibles de 40 à 20 mg x 1/jour en fonction de la tolérance

En cas d'oubli : prendre la dose si retard <12h

En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante

Comprimés à **avalier entiers** avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés.

Comprimés à prendre à **heure fixe**, pendant ou en dehors des repas

Conservation < 25 °C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**

Prescription hospitalière réservé aux spécialistes et aux services d'e cancérologie et oncologie médicale

Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|---------------------------|-----------|-------|--|
| Gastro-Intestinale | | | |
| Diarrhée | FREQUENT | 1 à 2 | Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. |



| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|---|--------------------------|-------|---|
| Nausées, vomissements | FREQUENT | 1 à 2 | Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques. |
| Hématologique | | | |
| Anémie | TRES FREQUENT | 1 à 2 | Surveillance NFS régulière |
| Oculaire | | | |
| Décollement rétinien, rétinopathie, vision trouble, déficiences visuelles | TRES FREQUENT A FREQUENT | 1 à 3 | Un examen ophtalmologique approfondi doit être réalisé rapidement chez les patients signalant l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels (diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle) ou un œil rouge ou douloureux. (lire la note de l'ANSM du 07/09/2018) |
| Cardiovasculaire | | | |
| Hypertension artérielle | FREQUENT | 1 à 3 | Mesure régulière de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuel au-delà du 1er mois. Consultation médicale si : PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées, PAS > 160 ou PAD > 100, hypertension symptomatique. Prescription d'un antihypertenseur possible. |
| Insuffisance ventriculaire gauche, diminution de la FEVG | FREQUENT | | Surveillance régulière de la FEVG |
| Hémorragie cérébrale et digestive, hématurie | RARE | | Surveillance des patients à risques (anticoagulants, anti-agrégant plaquettaires). Interruption du traitement plusieurs jours avant un geste invasif. Anti-inflammatoires à éviter. |
| Cutanée | | | |
| Eruption cutanée, acnée, hyperkératose, érythème | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques . Prescription possible de cycline, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale |
| Réaction de photosensibilité | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total |
| Alopécie | TRES FREQUENT | 1 à 3 | |
| Générale | | | |
| Fatigue | FREQUENT | 1 à 3 | Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager |
| Fièvre, frissons | FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance de la température. Consultation médicale si T° > 38,5°C |
| Musculo-squelettique | | | |
| Arthralgies | FREQUENT | 1 à 2 | Prescription possible d'antalgiques |
| Perturbation bilan biologique | | | |
| Élévation CPK | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance biologique régulière |
| Élévation ALAT, ASAT, GGT, PAL | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance biologique régulière |
| Élévation bilirubine | FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance biologique régulière |
| Métabolisme et nutrition | | | |



| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|---|-----------|-------|---|
| Deshydratation, hypophosphatémie, hyponatrémie, hyperglycémie | FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance biologique régulière avant initiation puis mensuelle |

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « [recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale](#) » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique importante. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En l'absence de donnée, prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale mineure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de donnée, prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.

Patients âgés : Aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé.

Recommandations particulières : ne pas initier de traitement par cobimétinib chez les patients présentant une altération de la FEVG ou une autre pathologie cardiaque de type hypokinétique



Bilan biologique

Surveillance NFS et fonction hépatique régulière



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes durant le traitement et durant 6 mois après l'arrêt
Allaitement contre-indiqué



Surveillance clinique

Tension artérielle, scintigraphie cardiaque, suivi ophtalmologique

Métabolismes et transporteurs

| | 3A4/5 | P-gp | BCRP | 1A2 |
|------------|--|------|------|-----|
| Substrat | | | | |
| Inducteur | | | | |
| Inhibiteur | | | | |
| | Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant | | | |
| | Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré | | | |

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques du cobimétinib pouvant majorer les effets indésirables**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil

Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole

Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine, erythromycine (sauf spiramycine)

Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir

Autre: Cimétidine

Conseil(s) :

Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique recommandées en cas d'association. Diminution posologique ou interruption temporaire parfois nécessaire

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques du cobimétinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone

Antibiotiques : rifampicine, rifabutine

Autres: efavirenz, bosentan, dexaméthasone

Conseil(s) :

Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique recommandées en cas d'association. Augmentation posologique parfois nécessaire



Avec les inhibiteurs de la P-gp : **augmentation possible des concentrations plasmatiques du cobimetinib pouvant majorer les effets indésirables**

| | |
|--|--|
| <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol</p> <p>Immunosuppresseur : ciclosporine, tacrolimus</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétonazole</p> <p>Anti-dépresseur : fluoxétine, paroxétine, sertraline,</p> <p>Autres: Atorvastatine, tamoxifène</p> | <p>Conseil(s) : Surveillance en cas d'association</p> |
|--|--|

Avec les inducteurs de la P-gp : **diminution possible des concentrations plasmatiques du cobimetinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| | |
|--|--|
| <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</p> <p>Autres: carbamazépine, névirapine</p> | <p>Conseil(s) : Surveillance en cas d'association</p> |
|--|--|

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginkgo biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Favorisant une immunodépression : Olivier

Favorisant une hypertension : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

