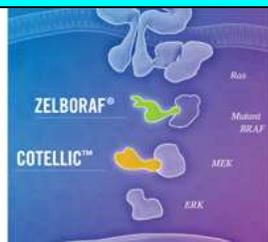


COTELLIC® cobimetinib

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.

COTELLIC® 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. Avant le début de ce traitement, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I) réservée aux spécialistes en cancérologie et en oncologie médicale (site ANSM 26/02/2016). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Une présentation est disponible sous forme d'une boîte de 63 comprimés (3 plaquettes thermoformées de 21 comprimés) dosés à 20 mg (5 400 € HT).

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

POSOLOGIE

La posologie recommandée de COTELLIC® est, selon 1 cycle de 28 jours, de: **60 mg/j** (3 comprimés à 20 mg) 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.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs puissants de ce CYP 3A4 modifient la concentration du COTELLIC®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
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 (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine et le vérapamil peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de cobimetinib. 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 nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Anémie	La surveillance hématologique est à réaliser	Adaptation du traitement en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Diarrhée	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 (lopéramide) 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.
Nausées, vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
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

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG	Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. FEVG contrôlée avant la mise en place du traitement, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite	Si diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables, suspension temporaire, réduction posologique ou arrêt définitif.
Hypertension, hémorragies (épistaxies, 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 tramétinib. 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 tramétinib 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 (ANSM avril 2017)	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
Troubles visuels : rétinopathie séreuse	Une recherche de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants doit être effectuée à chaque visite.	En cas d'apparition de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants, un examen ophtalmologique est recommandé. Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables, à titre de pyrexie, frissons, d'augmentation du taux sanguin de la Créatinine Phosphokinase peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



COTELLIC® se prend quotidiennement **en une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se **faire toujours au même moment de la journée**. Les comprimés de cobimetinib doivent être avalés entiers avec de l'eau.



Vous pouvez vous aider d'un calendrier pour repérer les prises.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les comprimés à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien pour aide dans les prises**.



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



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (ex millepertuis) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



A éviter : **l'exposition au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition.



Il est recommandé d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par COTELLIC® et d'utiliser deux méthodes efficaces de contraception, telles qu'un préservatif ou une autre méthode barrière (avec spermicide, si disponible) durant le traitement et pendant au moins trois mois à la suite de son arrêt. L'innocuité de COTELLIC® pendant l'allaitement n'a pas été établie.



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



Il ne faut pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Il ne faut pas arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



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. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- Rétinopathie séreuse : vision trouble, vision déformée, déficience visuelle partielle

- Troubles cardiaques : essoufflement, vertiges, étourdissement, fatigue, accélération du rythme cardiaque et gonflement au niveau des membres inférieurs.

- saignement.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit 07/06/2016).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL

- à l'ICO Angers/Nantes, au CRLCC E Marquis Rennes, au CHBS Lorient et au CH Quimper