SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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 résécable 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 avaler 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.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

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-aggrégant 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

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Élévation bilirubine	FREQUENT	1 à 3	Surveillance biologique régulière
Métabolisme et nutrition			
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 cobimetinib 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 cobimetinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

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**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol **Immunosuppresseur :** ciclosporine, tacrolimus **Antifongiques azolés :** fluconazole, itraconazole, kétonazole **Anti-dépresseur :** fluoxetine, paroxetine sertraline, **Autres**: Atorvastatine, tamoxifène	**Conseil(s) :** Surveillance en cas d'association

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

Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres: carbamazépine, névirapine	**Conseil(s) :** Surveillance en cas d'association

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, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, 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

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com