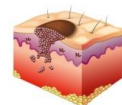




MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

ITK
MEK



- Thérapie ciblée : **inhibiteur allostérique, sélectif et réversible de la voie des MAPK** en ciblant MEK1 et MEK2, inhibant la phosphorylation de ERK1 et ERK2 responsables de la prolifération cellulaire.
- Indication : **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 mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant de débiter le traitement)

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Comprimé pelliculé rond et blanc, gravé « COB » sur une face et dosé à **20 mg**
- Boîte de 63 comprimés
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologie usuelle recommandée : **60 mg/jour** (3 comprimés de 20 mg), en 1 prise/jour ; traitement en discontinu (cycles de 28 jours), prise du traitement pendant 21 jours (de J1 à J21 – période de traitement), suivis d'une période sans traitement de 7 jours (de J22 à J28 – pause de traitement)

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : en cas de toxicité de grade 2 (intolérable) ou de grade 3/4, interrompre le traitement jusqu'à un grade ≤ 1, reprendre le traitement à la dose de 40 mg/j lors de la 1^{ère} survenue et à la dose de 20 mg/j lors de la 2^{ème} survenue.



- IR **légère** : aucun ajustement posologique
- IR **modérée ou sévère** : à utiliser avec prudence



- IH **légère, modérée ou sévère** : aucun ajustement posologique (à utiliser avec prudence en cas d'anomalies du bilan hépatique)

Modalités de prise : 1 prise/jour
à **heure fixe, pendant ou en dehors du repas**

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.


SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fonction hépatique	◆ Surveillance biologique mensuelle (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine) lors du traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué
◆ Rhabdomyolyse	◆ Surveillance biologique mensuelle (CPK, créatinine sérique) lors du traitement ou selon le contexte clinique
◆ Fonction cardiaque (FEVG)	◆ Contrôle de la FEVG après le premier mois de traitement puis tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques. Chez un patient reprenant le traitement à une dose réduite, évaluation à environ 2, 4, 10 et 16 semaines, puis selon les indications cliniques.
◆ Ophtalmologique	◆ Recherche de symptômes ou d'aggravation de troubles visuels à chaque visite médicale, et examen ophtalmologique si nécessaire.
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	◆ Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹


Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⬇ Toxicité hématologique du cobimétinib ; avis spécialiste
	Millepertuis	⬇ concentration (C°) plasmatique du cobimétinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inhibiteurs du CYP3A4 <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole...</i>	↗ C° plasmatique du cobimétinib (toxicité)
	Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>	⬇ C° plasmatique du cobimétinib (inefficacité)
Précaution d'emploi	AINS, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, glucocorticoïdes (sauf Hydrocortisone), ISRS	↗ risque hémorragique → surveillance clinique
A prendre en compte	Antisécrétoires antihistaminiques H2 (<i>cimétidine</i>), IPP	Risque de ⬇ biodisponibilité du cobimétinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité)
	Statines	↗ risque de rhabdomyolyse
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

 **Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, dermatite acnéiforme, photosensibilité, prurit, sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Eruption cutanée, photosensibilité : Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité. Prurit : Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (érythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle ; prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, nécessitant un traitement oral ; sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Surveillances biologique et clinique adaptées. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (Hb = 10-8 g/dL ; voir § 4.2 du RCP).
Affections oculaires	
Rétinopathie séreuse, troubles visuels	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (symptomatique avec diminution modérée de l'acuité visuelle ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (saignements sévères, nécessitant une transfusion ; voir § 4.2 du RCP).
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥24h ; voir § 4.2 du RCP).
Investigations	
Élévation des ALAT, ASAT, GGT, PAL, bilirubine	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (ALAT, ASAT, PAL et GGT > 5-20 x LSN (limite supérieure normale) ou > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines et bilirubine > 5-10 x LSN ; voir § 4.2 du RCP).
Élévation CPK	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si rhabdomyolyse ou élévation symptomatique ou élévation asymptomatique de grade 4 (> 10 x LSN ; voir § 4.2 du RCP).
Diminution FEVG	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste en cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique avec FEVG < 40% (ou < 50 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥ 10%)

 D'autres EI peuvent survenir : carcinome, déshydratation, dysfonction ventriculaire gauche, hyperglycémie, hyponatrémie, œdèmes périphériques, pneumopathie inflammatoire, rhabdomyolyse... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/09/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr