

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cotellic 20 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémifumarate de cobimetinib équivalent à 20 mg de cobimetinib.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 36 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond et blanc d'environ 6,6 mm de diamètre, gravé « COB » sur une face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Cotellic en association au vemurafenib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début de ce traitement, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### Posologie

La dose recommandée de Cotellic est de 60 mg (soit 3 comprimés à 20 mg) une fois par jour.

La prise de Cotellic suit un cycle de 28 jours. Chaque dose se compose de trois comprimés de 20 mg (soit 60 mg) et doit être prise une fois par jour pendant 21 jours consécutifs (jours 1 à 21- période de traitement), suivis d'une période sans traitement de 7 jours (jours 22 à 28 – pause du traitement). Le cycle suivant de traitement par Cotellic doit commencer une fois que la période sans traitement de 7 jours s'est écoulée.

Pour toute information sur la posologie du vemurafenib, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

#### *Durée du traitement*

Le traitement par Cotellic doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir le Tableau 1 ci-dessous).

#### *Omission d'une dose*

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à une prise par jour.

#### *Vomissement*

En cas de vomissement suite à l'administration de Cotellic, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour, le traitement doit être poursuivi le lendemain de la façon prescrite.

#### *Adaptations posologiques générales*

La décision de réduire la dose de l'un ou l'autre des médicaments ou des deux doit reposer sur l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance de chaque patient. L'adaptation posologique de Cotellic est indépendante de celle du vemurafenib.

Si des doses n'ont pas été prises suite à une toxicité, celles-ci ne doivent pas être remplacées. Lorsque la dose a été réduite, elle ne doit pas être augmentée ultérieurement.

Le Tableau 1 ci-dessous présente les recommandations générales d'adaptation posologique de Cotellic.

**Tableau 1      Recommandations générales d'adaptations posologiques de Cotellic**

<b>Grade (CTC-AE) *</b>	<b>Dose recommandée de Cotellic</b>
<b>Grade 1 ou Grade 2 (tolérable)</b>	Aucune réduction de dose. Maintenir Cotellic à la dose de 60 mg une fois par jour (3 comprimés)
<b>Grade 2 (intolérable) ou Grade 3 / 4</b>	
1 <sup>re</sup> survenue	Interrompre le traitement jusqu'à un grade $\leq$ 1, reprendre le traitement à la dose de 40 mg une fois par jour (2 comprimés)
2 <sup>e</sup> survenue	Interrompre le traitement jusqu'à un grade $\leq$ 1, reprendre le traitement à la dose de 20 mg une fois par jour (1 comprimé)
3 <sup>e</sup> survenue	Envisager l'arrêt définitif du traitement

\* L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée par les Critères terminologiques communs pour les événements indésirables v4.0 (CTC-AE)

#### *Recommandations d'adaptations posologiques en cas d'hémorragie*

Événements de grade 4 ou hémorragie cérébrale : le traitement par Cotellic doit être interrompu. En cas d'événement hémorragique attribué à Cotellic, le traitement par Cotellic doit être arrêté définitivement.

Événements de grade 3 : le traitement par Cotellic doit être interrompu pendant son évaluation afin d'éviter toute aggravation potentielle de l'événement. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des adaptations posologiques de Cotellic en cas d'événements hémorragiques. La reprise du traitement par Cotellic doit se baser sur une évaluation clinique. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi, si indiqué, en cas d'interruption du traitement par Cotellic.

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche

En cas de symptômes cardiaques attribués à Cotellic et qui ne s'améliorent pas après une interruption temporaire, un arrêt définitif du traitement par Cotellic doit être envisagé.

**Tableau 2 : Recommandations d'adaptations posologiques de Cotellic chez les patients présentant une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport aux valeurs initiales**

Patient	Valeur de la FEVG	Adaptation posologique recommandée de Cotellic	Valeur de la FEVG après une interruption du traitement	Dose quotidienne recommandée de Cotellic
Asymptomatique	≥ 50 % (ou 40 – 49 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %)	Poursuivre le traitement à la même posologie	N/A	N/A
	< 40 % (ou 40 – 49 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥ 10 %)	Interrompre le traitement pendant 2 semaines	Diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %	1 <sup>re</sup> survenue: 40 mg
				2 <sup>e</sup> survenue : 20 mg
				3 <sup>e</sup> survenue : Arrêt permanent
< 40 % (ou diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥ 10 %)	Arrêt permanent			
Symptomatique	N/A	Interrompre le traitement pendant 4 semaines	Asymptomatique et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %	1 <sup>re</sup> survenue : 40 mg
				2 <sup>e</sup> survenue : 20 mg
				3 <sup>e</sup> survenue : Arrêt permanent
			Asymptomatique et < 40 % (ou diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥ 10 %)	Arrêt permanent
Symptomatique quelle que soit la valeur de la FEVG	Arrêt permanent			

N/A = Non applicable

En cas d'adaptation posologique de Cotellic, le traitement par le vemurafenib peut être poursuivi (si cliniquement indiqué).

#### Recommandations d'adaptations posologiques en cas de rhabdomyolyse et d'élévations de la créatine phosphokinase (CPK)

##### *Rhabdomyolyse ou élévations symptomatiques de la CPK:*

Le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si la rhabdomyolyse ou l'élévation symptomatique de la CPK ne s'améliore pas dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si la sévérité s'améliore d'au moins un grade dans les 4 semaines, le traitement par Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

##### *Elévations asymptomatiques de la CPK:*

Grade 4: le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si l'élévation de la CPK ne s'améliore pas à un grade  $\leq 3$  dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si l'élévation s'améliore à un grade  $\leq 3$  dans les 4 semaines, Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg et les patients doivent être étroitement surveillés. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Grade  $\leq 3$ : si une rhabdomyolyse est écartée, aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire.

#### Recommandations d'adaptations posologiques de Cotellic utilisé en association avec le vemurafenib

##### *Anomalies du bilan hépatique*

En cas d'anomalie du bilan hépatique de grade 1 et 2, Cotellic et le vemurafenib doivent être poursuivis à la dose prescrite.

Grade 3 : Cotellic doit être maintenu à la dose prescrite. La dose de vemurafenib peut être réduite si cliniquement approprié. Se référer au RCP de vemurafenib.

Grade 4 : Le traitement par Cotellic et vemurafenib doit être interrompu. Si les anomalies du bilan hépatique s'améliorent à un grade  $\leq 1$  dans les 4 semaines, Cotellic peut être réinstauré à une dose réduite de 20 mg et le vemurafenib à la dose cliniquement appropriée, conformément à son RCP.

Si les anomalies du bilan hépatique ne s'améliorent pas à un grade  $\leq 1$  dans les 4 semaines ou si des anomalies du bilan hépatique de grade 4 réapparaissent après une amélioration initiale, le traitement par Cotellic et vemurafenib doit être arrêté.

##### *Photosensibilité*

Une photosensibilité de grade  $\leq 2$  (tolérable) doit être prise en charge par un traitement symptomatique.

En cas de photosensibilité de grade 2 (intolérable) ou de grade  $\geq 3$ , Cotellic et le vemurafenib doivent être interrompus jusqu'à la résolution à un grade  $\leq 1$ . Le traitement peut être réinstauré sans modification de la dose de Cotellic. La dose de vemurafenib doit être réduite si cela est cliniquement indiqué ; pour plus d'information se référer à son RCP.

### *Éruption cutanée*

Des éruptions cutanées peuvent survenir avec Cotellic ou le vemurafenib. La dose de Cotellic et/ou de vemurafenib peut être soit interrompue temporairement soit réduite selon les manifestations cliniques. En outre :

Une éruption cutanée de grade  $\leq 2$  (tolérable) doit être prise en charge par un traitement symptomatique. L'administration de Cotellic peut être poursuivie sans adaptation.

En cas d'éruption cutanée acnéiforme de grade 2 (intolérable) ou grade  $\geq 3$  : les recommandations générales d'adaptations posologiques de Cotellic du Tableau 1 doivent être suivies. L'administration du vemurafenib peut être poursuivie lorsque le traitement par Cotellic est modifié (si cliniquement indiqué).

En cas d'éruption cutanée non acnéiforme ou maculo-papuleuse de grade 2 (intolérable) ou grade  $\geq 3$  : l'administration de Cotellic peut être poursuivie sans adaptation si cliniquement indiquée. L'administration du vemurafenib peut être suspendue temporairement et/ou poursuivie à une dose réduite ; pour plus d'information se référer à son RCP.

### *Allongement de l'intervalle QT*

Si l'intervalle QTc dépasse 500 ms au cours du traitement, se référer au RCP du vemurafenib (voir rubrique 4.2) pour les mesures d'adaptations posologiques de vemurafenib. Aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au vemurafenib.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étant limitées, un effet ne peut être exclu. Cotellic doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère peuvent avoir des concentrations plasmatiques en cobimetinib libre augmentées par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 5.2). Des anomalies du bilan hépatique peuvent apparaître avec Cotellic, la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance hépatique quel qu'en soit le degré (voir rubrique 4.4).

### *Patients non caucasiens*

La sécurité et l'efficacité de Cotellic n'ont pas été établies chez des patients non caucasiens.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Cotellic n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés de Cotellic doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris avec ou sans aliments.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Avant le début du traitement par Cotellic en association avec le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

### Cotellic en association au vemurafenib chez les patients ayant progressés sous un inhibiteur de BRAF

Les données chez les patients traités par l'association de Cotellic et du vemurafenib ayant progressé sous un premier traitement par inhibiteur de BRAF sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de l'association est moindre chez ces patients (voir rubrique 5.1). D'autres options doivent donc être envisagées avant d'initier le traitement par l'association chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF. La séquence des traitements après progression sous un inhibiteur de BRAF n'a pas été établie.

### Cotellic en association au vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales

Des données limitées montrent que la sécurité de l'association de Cotellic et du vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 avec métastases cérébrales est cohérente avec le profil de tolérance connu de Cotellic en association avec le vemurafenib. L'efficacité de l'association de Cotellic et vemurafenib chez ces patients n'a pas été évaluée. L'activité intracrânienne de Cotellic n'est pas connue (voir rubriques 5.1 et 5.2).

### Hémorragie

Des événements hémorragiques, y compris des événements hémorragiques majeurs peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de saignements, tels que des métastases cérébrales, et/ou chez les patients qui utilisent des médicaments concomitants qui augmentent le risque hémorragique (notamment des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants). Pour la prise en charge d'une hémorragie, se reporter à la rubrique 4.2.

### Rétinopathie séreuse

Des rétinopathies séreuses (accumulation de liquide dans les couches de la rétine) ont été rapportées chez des patients traités par des inhibiteurs de MEK, y compris Cotellic (voir rubrique 4.8). La majorité des événements ont été rapportés sous les termes chorioretinopathie ou décollement de la rétine.

Le délai médian de première survenue des événements à type de rétinopathie séreuse était de 1 mois (entre 0 et 9 mois). La plupart des événements rapportés dans les études cliniques ont été réversibles ou se sont améliorés jusqu'à un grade 1 après une interruption de traitement ou une réduction de dose.

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. En cas de diagnostic de rétinopathie séreuse, le traitement par Cotellic doit être interrompu jusqu'à l'amélioration des symptômes visuels à un grade  $\leq 1$ . Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

#### Dysfonction ventriculaire gauche

Une diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales a été observée chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.8).

Le délai médian de survenue initiale de ce type d'événement était de 4 mois (entre 1 à 13 mois).

La FEVG doit être contrôlée avant le début du traitement afin d'évaluer les valeurs initiales, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques jusqu'à l'arrêt du traitement. La diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales peut être prise en charge par une interruption temporaire du traitement, une réduction posologique ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Chez tous les patients reprenant le traitement à une dose de Cotellic réduite, une évaluation de la FEVG doit être effectuée à environ 2 semaines, 4 semaines, 10 semaines et 16 semaines, puis selon les indications cliniques.

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une FEVG initiale inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) ou inférieure à 50 %.

#### Anomalies du bilan hépatique

Des anomalies du bilan hépatique peuvent survenir lorsque Cotellic est utilisé en association avec le vemurafenib et lorsque le vemurafenib est utilisé seul (se référer à son RCP).

Des anomalies du bilan hépatique, telles que des augmentations en Alanine Aminotransférase (ALAT), Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Phosphatases Alcalines (PAL), ont été observées chez les patients traités par Cotellic associé au vemurafenib (voir rubrique 4.8).

Les anomalies du bilan hépatique doivent être surveillées par des analyses sanguines explorant la fonction hépatique avant l'initiation du traitement en association et tous les mois pendant le traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiquées (voir rubrique 4.2).

Les anomalies du bilan hépatique de grade 3 doivent être prises en charge par une interruption temporaire du traitement par vemurafenib ou une réduction de dose de vemurafenib. Les anomalies du bilan hépatique de grade 4 doivent être prises en charge par une interruption temporaire de traitement, une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement par Cotellic et vemurafenib (voir rubrique 4.2).

### Rhabdomyolyse et élévations de la CPK

Des cas de rhabdomyolyses ont été rapportés chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.8).

Si une rhabdomyolyse est diagnostiquée, le traitement par Cotellic doit être interrompu et le taux de CPK et les autres symptômes doivent être surveillés jusqu'à la résolution. Selon la sévérité de la rhabdomyolyse, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

Des élévations de la CPK de grade 3 et 4, y compris des élévations asymptomatiques par rapport à la valeur mesurée préalablement à la mise en œuvre du traitement, sont également survenues chez les patients recevant Cotellic en association avec le vemurafenib dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Le délai médian de première survenue de l'élévation de la CPK de grade 3 ou 4 était de 16 jours (variant de 11 jours à 10 mois); le délai médian jusqu'à la résolution complète était de 16 jours (variant de 2 jours à 15 mois).

Les taux sériques de CPK et de créatinine doivent être mesurés avant le début du traitement afin d'établir des valeurs de référence, puis surveillés mensuellement au cours du traitement ou selon le contexte clinique. En cas d'élévation de la CPK sérique, les signes et les symptômes évocateurs d'une rhabdomyolyse ou d'autres causes doivent être recherchés. En fonction de la sévérité des symptômes ou de l'élévation de la CPK, une interruption du traitement, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

### Diarrhée

Des cas de diarrhée grave et de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez des patients traités avec Cotellic. Les diarrhées doivent être prises en charge par des agents anti-diarrhéiques et des soins de support. Pour les diarrhées de grade  $\geq 3$  qui apparaissent en dépit de soins de support, Cotellic et le vemurafenib doivent être interrompus jusqu'à ce que la diarrhée s'améliore à un grade  $\leq 1$ . Si une diarrhée de grade  $\geq 3$  se reproduit, la dose de Cotellic et vemurafenib doit être réduite (voir rubrique 4.2).

### Interaction médicamenteuse : inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par Cotellic doit être évitée. La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A avec Cotellic. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables et des adaptations posologiques doivent être appliquées si cliniquement indiqué (voir Tableau 1 à la rubrique 4.2).

### Allongement de l'intervalle QT

Si l'intervalle QTc dépasse 500 ms au cours du traitement, se référer aux rubriques 4.2 et 4.4 du RCP du vemurafenib.

### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant les troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### Effets d'autres médicaments sur le cobimetinib

###### *Inhibiteurs du CYP3A*

Le cobimetinib est métabolisé par le CYP3A et l'aire sous la courbe du cobimetinib a été augmentée de sept fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A (itraconazole) chez des sujets sains. La magnitude de l'interaction peut être plus faible chez les patients.

###### *Inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.4)*

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par cobimetinib doit être évitée.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A comprennent, de manière non exhaustive, le ritonavir, le cobicistat, le télaprevir, le lopinavir, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine, le posaconazole, la néfazodone et le jus de pamplemousse. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables. Pour les inhibiteurs puissants utilisés en courte durée, pendant 7 jours ou moins, envisager l'interruption du traitement par Cotellic pendant la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.

###### *Inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubrique 4.4)*

La prudence est de rigueur lorsque le cobimetinib est administré de manière concomitante avec un inhibiteur modéré de CYP3A. Les inhibiteurs modérés du CYP3A comprennent, de manière non exhaustive, l'amiodarone, l'érythromycine, le fluconazole, le miconazole, le diltiazem, le vérapamil, la délavirdine, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'imatinib. Lorsque le cobimetinib est administré de manière concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables.

###### *Inhibiteurs faibles du CYP3A*

Le cobimetinib peut être administré de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles du CYP3A sans adaptation posologique.

###### *Inducteurs du CYP3A*

L'administration concomitante du cobimetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A n'a pas été évaluée dans un essai clinique, cependant, une réduction de l'exposition à cobimetinib est probable. En conséquence, l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A (ex : carbamazépine, rifampicine, phénytoïne, et millepertuis) doit être évitée. D'autres agents non inducteurs ou faiblement inducteurs du CYP3A doivent être envisagés. Les concentrations en cobimetinib étant probablement réduites de manière significative lors d'une administration concomitante avec des inducteurs modérés à puissants du CYP3A, l'efficacité chez le patient peut être compromise.

###### *Inhibiteurs de la P-glycoprotéine*

Le cobimetinib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine et le vérapamil peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de cobimetinib.

## Effets du cobimetinib sur d'autres médicaments

### *Substrats des CYP3A et CYP2D6*

Une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des patients cancéreux a montré que les concentrations plasmatiques en midazolam (un substrat sensible du CYP3A) et en dextrométhorphan (un substrat sensible du CYP2D6) n'étaient pas altérées en présence de cobimetinib.

### *Substrats du CYP1A2*

*In vitro*, le cobimetinib est un inducteur potentiel du CYP1A2 et peut par conséquent réduire l'exposition des substrats de cette enzyme, tels que la théophylline. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour évaluer la pertinence clinique de cette observation.

### *Substrats de la BCRP*

*In vitro*, le cobimetinib est un inhibiteur modéré de la BCRP (Brest Cancer Resistance Protein). Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour évaluer cette observation, et une inhibition cliniquement significative de la BCRP intestinale ne peut être exclue.

## Autres agents anticancéreux

### *Vemurafenib*

Aucun signe d'interaction médicamenteuse cliniquement significative entre le cobimetinib et le vemurafenib n'a été observé chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, par conséquent aucune adaptation posologique n'est recommandée.

## Effets du cobimetinib sur les systèmes de transport de médicaments

Des études *in vitro* ont montré que le cobimetinib n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et OCT1 intervenant dans le captage hépatique, mais les inhibe faiblement. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été étudiée.

## Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été menées chez l'adulte uniquement.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité d'utiliser deux méthodes efficaces de contraception, telles qu'un préservatif ou une autre méthode barrière (avec spermicide, si disponible) durant le traitement par Cotellic et pendant au moins trois mois à la suite de son arrêt.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Cotellic chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une mortalité embryonnaire et des malformations fœtales des gros vaisseaux et du crâne (voir rubrique 5.3). Cotellic ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si vraiment nécessaire et après une évaluation étroite du besoin pour la mère et des risques pour le fœtus.

## Allaitement

L'excrétion de cobimetinib dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement avec Cotellic doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

## Fertilité

Il n'existe pas de donnée chez l'homme pour le cobimetinib. Chez l'animal, aucune étude sur la fertilité n'a été menée, mais des effets indésirables sur les organes reproducteurs ont été observés (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Cotellic a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles visuels ont été rapportés chez certains patients traités par le cobimetinib lors des études cliniques (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les patients doivent être incités à ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines s'ils présentent des troubles visuels ou tout autre effet indésirable altérant leur aptitude.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

La sécurité de Cotellic en association au vemurafenib a été évaluée chez 247 patients présentant un mélanome avancé porteur d'une mutation BRAF V600 dans l'étude de phase III GO28141. Le délai médian de survenue des premiers événements indésirables de grade  $\geq 3$  était de 0,6 mois dans le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 0,8 mois dans le bras placebo plus vemurafenib.

La sécurité de Cotellic en association au vemurafenib a également été évaluée chez 129 patients présentant un mélanome avancé porteur d'une mutation de BRAF V600 dans l'étude NO25395. Le profil de sécurité observé dans l'étude NO25395 était conforme à celui de l'étude GO28141.

Dans l'étude GO28141, les effets indésirables les plus fréquents ( $> 20\%$ ) observés à une fréquence plus élevée dans le bras Cotellic associé au vemurafenib ont été diarrhée, éruption cutanée, nausée, pyrexie, réaction de photosensibilité, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la créatine phosphokinase sanguine et vomissements. Les effets indésirables les plus fréquents ( $> 20\%$ ) observés à une fréquence plus élevée dans le bras placebo associé au vemurafenib ont été arthralgie, alopecie et hyperkératose. La fatigue a été observée à des fréquences similaires dans les deux bras.

Se reporter au RCP du vemurafenib pour la description complète de tous les effets indésirables liés à un traitement par vemurafenib.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont basés sur les résultats d'une étude de phase III (GO28141), multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, qui a évalué Cotellic en association avec le vemurafenib comparé au vemurafenib seul chez des patients présentant un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 naïfs de tout traitement.

La fréquence des effets indésirables est basée sur l'analyse de la sécurité des patients traités par cobimetinib associé au vemurafenib avec une durée médiane de suivi de 11,2 mois (date de cut-off des données au 19 septembre 2014).

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un mélanome sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA, fréquence et grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :

Très fréquent  $\geq 1/10$

Fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu fréquent  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$

Rare  $\geq 1/10\ 000$  à  $1/1\ 000$

Très rare  $< 1/10\ 000$

Le Tableau 3 liste les effets indésirables considérés reliés à l'utilisation de Cotellic. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante et ont été rapportés selon les critères communs de toxicité NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria) pour l'évaluation de la toxicité dans l'étude GO28141.

**Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par Cotellic en association au vemurafenib dans l'étude GO28141<sup>^</sup>**

Système organe-classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)</b>		Carcinome basocellulaire, Carcinome épidermoïde cutané <sup>**</sup> , Kératoacanthome <sup>**</sup>	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Déshydratation, Hypophosphatémie, Hyponatrémie, Hyperglycémie	
<b>Affections oculaires</b>	Rétinopathie séreuse <sup>a</sup> , Vision trouble	Déficience visuelle	
<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension, Hémorragie <sup>*</sup>		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Pneumopathie inflammatoire	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée, Nausées, Vomissements, Stomatite		

<b>Système organe-classe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Photosensibilité <sup>b</sup> , Eruption cutanée, Eruption cutanée maculo-papuleuse, Dermatite acnéiforme, Hyperkératose **, Prurit <sup>c</sup> , Sécheresse cutanée <sup>c</sup>		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Rhabdomyolyse ***
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Pyrexie, Frissons, Oedème périphérique <sup>c</sup>		
<b>Investigations</b>	Elévation de la CPK sanguine, Elévation des ALAT, Elévation des ASAT, Elévation des Gamma-Glutamyltransferases (GGT), Elévation des phosphatases alcalines sanguines	Diminution de la fraction d'éjection, Elévation de la bilirubine sanguine	

<sup>^</sup> date de cut-off des données au 19 septembre 2014

\* se reporter au paragraphe *Hémorragie* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

\*\* se reporter au paragraphe *Carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

\*\*\* se reporter au paragraphe *Rhabdomyolyse* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

<sup>a</sup> incluant les événements de chorioretinopathie et décollement de la rétine révélateurs d'une rétinopathie séreuse (voir rubrique 4.4)

<sup>b</sup> valeur regroupant les cas rapportés de réaction de photosensibilité, coups de soleil, dermatite solaire, élastose actinique

<sup>c</sup> effets indésirables identifiés dans une étude avec le cobimetinib en monothérapie (ML29733 ; étude américaine). Cependant, ces effets indésirables ont également été rapportés avec l'association cobimetinib plus vemurafenib dans des essais cliniques menés chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique.

## Description des effets indésirables sélectionnés

### *Hémorragie*

Des événements hémorragiques ont été rapportés plus fréquemment dans le bras Cotellic associé au vemurafenib que dans le bras placebo associé au vemurafenib (tous types et tous grades : 13 % versus 7 %). Le délai médian de première survenue était de 6,1 mois dans le bras Cotellic associé au vemurafenib.

La majorité des événements ont été de grade 1 ou 2, non graves. La plupart des événements se sont résolus sans adaptation de dose de Cotellic. Des événements hémorragiques majeurs (y compris hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales) ont été rapportés depuis la commercialisation. Le risque d'hémorragie peut être augmenté avec l'utilisation concomitante d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. En cas d'hémorragie, le traitement doit être adapté selon le tableau clinique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Rhabdomyolyse*

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés depuis la commercialisation. Des signes ou symptômes de rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique et un traitement adaptés, ainsi qu'une adaptation de dose ou l'arrêt de Cotellic selon la sévérité de l'effet indésirable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Photosensibilité*

Une photosensibilité a été observée avec une fréquence supérieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (47 % versus 35 %). La majorité des événements était de grade 1 ou 2, des événements de grade  $\geq 3$  étant survenus chez 4 % des patients du bras Cotellic associé au vemurafenib versus 0 % dans le bras placebo associé au vemurafenib.

Il n'a été observé aucune tendance en termes de délai de survenue d'événements de grade  $\geq 3$ . Les événements à type de photosensibilité de grade  $\geq 3$  dans le bras Cotellic associé au vemurafenib ont été traités par des médicaments topiques et une interruption temporaire du traitement par cobimetinib et vemurafenib (voir rubrique 4.2).

Aucun signe de phototoxicité n'a été observé avec Cotellic administré en monothérapie.

### *Carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose*

Des carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous les grades : 3 % versus 13 %). Des kératoacanthomes ont été observés avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous grades : 2 % versus 9 %). Une hyperkératose a été rapportée avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous grades : 11 % versus 30 %).

### *Rétinopathie séreuse*

Des rétinopathies séreuses ont été rapportées chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.4). Un examen ophtalmologique est recommandé chez les patients signalant l'apparition de troubles visuels ou l'aggravation de troubles visuels existants. Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

### *Dysfonction ventriculaire gauche*

Une diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales a été observée chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.4). La FEVG doit être contrôlée avant le début du traitement afin d'évaluer les valeurs initiales, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques jusqu'à l'arrêt du traitement. La diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales peut être prise en charge par une suspension temporaire du traitement, une réduction posologique ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

### *Anomalies biologiques*

#### *Anomalie du bilan hépatique*

Des anomalies du bilan hépatique, telles que des augmentations des ALAT, ASAT et PAL ont été observées chez les patients traités par Cotellic associé au vemurafenib (voir rubrique 4.4). Des contrôles du bilan hépatique doivent être réalisés avant l'initiation du traitement en association et tous les mois pendant le traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

### Elévation de la créatine phosphokinase sanguine

Des cas d'élévation asymptomatique du taux de CPK dans le sang ont été observés à une fréquence plus élevée dans le bras Cotellic associé au vemurafenib comparé au bras placebo associé au vemurafenib dans l'étude GO28141 (voir rubriques 4.2 et 4.4). Un évènement de rhabdomyolyse a été observé dans chaque bras de traitement de l'étude avec des hausses simultanées de CPK dans le sang.

Le Tableau 4 précise la fréquence des anomalies mesurées du bilan hépatique et de l'élévation de la créatine phosphokinase de tous grades et de grades 3-4.

**Tableau 4 : Exploration fonctionnelle du foie et autres analyses de laboratoire issues de l'étude de phase III GO28141**

Changements dans les analyses de laboratoire rapportées	Cobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Tous Grades	Grades 3-4	Tous Grades	Grades 3-4
<b>Exploration fonctionnelle du foie</b>				
Elévation de la PAL	69	7	55	3
Elévation des ALAT	67	11	54	5
Elévation des ASAT	71	7	43	2
Elévation des GGT	62	20	59	17
Elévation de la bilirubine sanguine	33	2	43	1
<b>Autres anomalies biologiques</b>				
Elévation de la CPK sanguine	70	12	14	<1

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Dans l'étude de phase III menée avec Cotellic en association avec le vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique (n = 247), 183 patients (74 %) avaient moins de 65 ans, et 44 patients (18 %) avaient entre 65 et 74 ans, 16 (6 %) avaient entre 75 et 84 ans, et 4 patients (2 %) avaient 85 ans et plus. La proportion de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) était similaire chez les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans. Les patients âgés de ≥ 65 ans étaient plus susceptibles de développer des événements indésirables graves (EIGs) et des EIs à l'origine de l'arrêt de cobimetinib que les patients âgés de < 65 ans.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité de Cotellic n'a pas été complètement établie chez les enfants et les adolescents. La sécurité de Cotellic a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte, d'escalade de dose, menée chez 55 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans atteints de tumeurs solides. Le profil de sécurité de Cotellic chez ces patients était comparable à celui de la population adulte (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants rénaux*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Cotellic doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

## *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)\***.

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques. En cas de suspicion de surdosage, l'administration du cobimetinib doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en cobimetinib.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC: L01EE02

#### Mécanisme d'action

Le cobimetinib, administré par voie orale, est un inhibiteur allostérique, sélectif et réversible qui bloque la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases) en ciblant MEK1 et MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinases), conduisant à une inhibition de la phosphorylation de ERK1 et ERK2 (extracellular signal-related kinases). En conséquence, le cobimetinib bloque la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK en inhibant le noeud de signalisation MEK1/2. Dans les modèles précliniques, l'association de cobimetinib au vemurafenib a montré que cibler simultanément les protéines BRAF V600 mutées et MEK des cellules du mélanome inhibait la réactivation de la voie MAPK par l'intermédiaire de MEK1/2, conduisant au renforcement de l'inhibition du signal intracellulaire et à la diminution de la prolifération des cellules tumorales.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Il y a peu de données de sécurité et pas de données d'efficacité pour Cotellic associé au vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant un mélanome malin non cutané.

#### *Etude GO28141 (coBRIM)*

L'étude de phase III GO28141, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de Cotellic en association avec le vemurafenib, par rapport à vemurafenib plus placebo, chez des patients atteints de mélanome localement avancé non résecable (stade IIIc) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités.

Seuls des patients ayant un statut de performance ECOG de 0 et 1 ont été inclus dans l'étude GO28141. Les patients avec un statut ECOG supérieur ou égal à 2 ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Après confirmation de la présence d'une mutation BRAF V600 à l'aide du test de la mutation BRAF V600 cobas® 4800, 495 patients présentant un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique non préalablement traités ont été randomisés pour recevoir :

- Soit un placebo une fois par jour des Jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour des Jours 1 à 28,
- Soit Cotellic à 60 mg une fois par jour des Jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour des Jours 1 à 28.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur (Inv). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (OS), le taux de réponse objective, la durée de réponse (DoR) évaluée par l'investigateur et la PFS évaluée par un comité de revue indépendant (IRC).

Les caractéristiques initiales principales étaient les suivantes : 58 % des patients étaient des hommes, l'âge médian était de 55 ans (entre 23 et 88 ans), 60 % présentaient un mélanome métastatique de stade M1c et la proportion de patients présentant une élévation de LDH était de 46,3 % dans le bras cobimetinib associé au vemurafenib et de 43,0 % dans le bras placebo associé au vemurafenib.

Dans l'étude GO28141, 89 patients (18,1 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, 38 patients (7,7 %) étaient âgés de 75 à 84 ans et 5 patients (1,0 %) étaient âgés de 85 ans et plus.

Les résultats d'efficacité sont récapitulés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude GO28141 (coBRIM)**

	<b>Cotellic + vemurafenib N = 247</b>	<b>Placebo + vemurafenib N = 248</b>
<b>Critère d'évaluation principal<sup>a, f</sup></b>		
<b>Survie sans progression (PFS)</b>		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	12,3 (9,5 ; 13,4)	7,2 (5,6 ; 7,5)
Hazard ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,58 (0,46 ; 0,72)	
<b>Critères d'évaluation secondaires<sup>a, f</sup></b>		
<b>Survie globale (OS)<sup>g</sup></b>		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	22,3 (20,3 ; NE)	17,4 (15,0 ; 19,8)
Hazard ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,70 (0,55 ; 0,90) (valeur de p = 0,0050 <sup>e</sup> )	
<b>Taux de réponse objective (ORR)</b>	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(IC à 95 %) pour l'ORR <sup>c</sup>	(63,5 % ; 75,3 %)	(43,6 % ; 56,4 %)
Différence d'ORR (%) (IC à 95 %) <sup>d</sup>	19,6 (11,0 ; 28,3)	
<b>Meilleure réponse globale</b>		
Réponse complète	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Réponse partielle	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Maladie stable	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
<b>Durée de réponse (DoR)</b>		
Médiane de DoR (mois) IC à 95 % de la médiane	13 (11,1 ; 16,6)	9,2 (7,5 ; 12,8)

NE = non évaluable

<sup>a</sup> Évaluée et confirmée par l'investigateur (Inv) en utilisant les critères RECIST v1.1

<sup>b</sup> Analyse stratifiée par région géographique et classification des métastases (stade de la maladie)

<sup>c</sup> En utilisant la méthode de Clopper-Pearson

<sup>d</sup> En utilisant la méthode de Hauck-Anderson

<sup>e</sup> La valeur de p pour l'OS (0,0050) a franchi la limite pré-spécifiée (p value <0,0499)

<sup>f</sup> La date de cut-off des données pour la mise à jour de l'analyse de la PFS et des critères d'évaluation secondaires ORR, meilleure réponse globale et DoR est le 16 janvier 2015. La durée médiane de suivi était de 14,2 mois.

<sup>g</sup> La date de cut-off des données pour l'analyse finale de l'OS est le 28 août 2015 et la durée médiane de suivi était de 18,5 mois.

L'analyse principale de l'étude GO28141 a été conduite à la date de cut-off du 9 mai 2014.

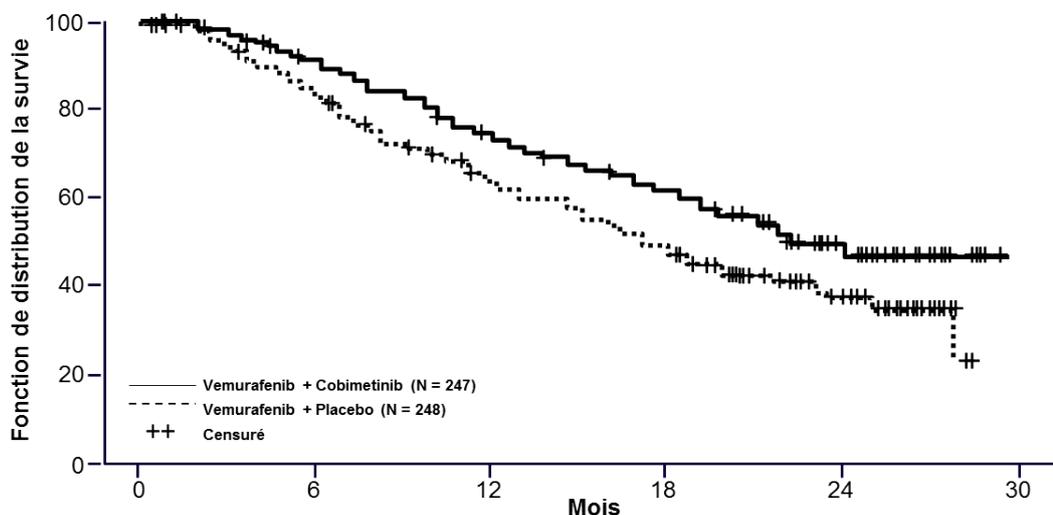
Une amélioration significative du critère d'évaluation principal, la PFS évaluée par l'investigateur, a été observée chez les patients traités dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport aux patients traités dans le bras placebo associé au vemurafenib (HR= 0,51 (0,39 ; 0,68); p < 0,0001). La médiane de la PFS estimée par l'investigateur était de 9,9 mois pour le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 6,2 mois pour le bras placebo associé au vemurafenib.

La médiane de la PFS estimée par le comité de revue indépendant était de 11,3 mois pour le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 6,0 mois pour le bras placebo associé au vemurafenib (HR= 0,60 (0,45 ; 0,79); p = 0,0003). Le taux de réponse objective (ORR) dans le bras Cotellic associé au vemurafenib était de 67,6 % versus 44,8 % dans le bras placebo associé au vemurafenib. La différence d'ORR était de 22,9 % (p < 0,0001).

L'analyse finale de la survie globale dans l'étude GO28141 a été réalisée à la date de cut-off des données du 28 août 2015. Une amélioration significative de la survie globale a été observée chez les patients traités dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (Figure 1). Les estimations des taux de survie globale à 1 an (75 %) et 2 ans (48 %) dans

le bras Cotellic associé au vemurafenib étaient supérieures à celles du bras placebo associé au vemurafenib (respectivement, 64 % et 38 %).

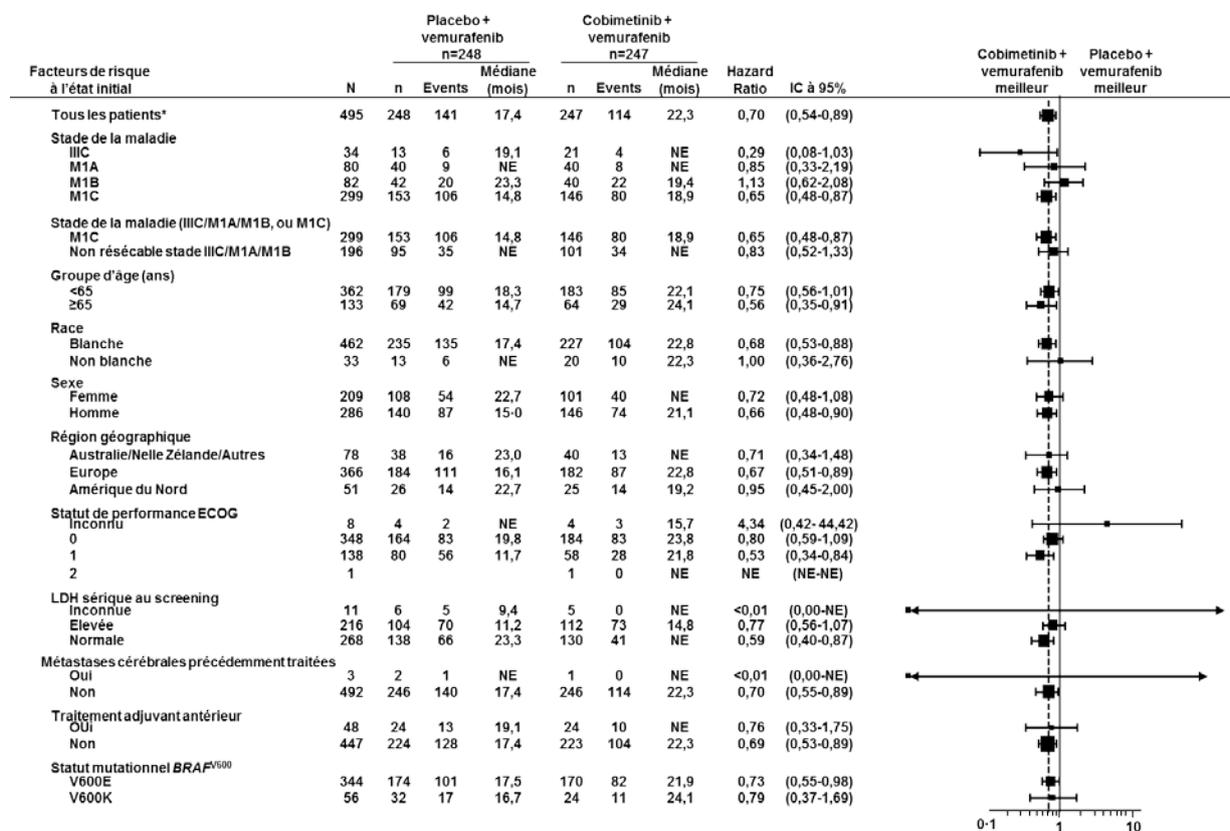
**Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale finale – Population en intention de traiter (date de cut-off : 28 août 2015)**



**Nombre de patients à risque**

	0	6	12	18	24	30
Vemurafenib + Cobimetinib	247	232	210	192	169	152
Vemurafenib + Placebo	248	230	194	165	142	126

**Figure 2 : Forest plot des Hazard Ratios des analyses en sous-groupe de la survie globale finale – Population en intention de traiter (date de cut-off : 28 août 2015)**



L'état de santé général/qualité de vie liée à la santé rapporté par le patient a été mesuré en utilisant le questionnaire de qualité de vie EORTC-Core 30 (QLQ-C30). Les résultats dans tous les domaines fonctionnels et la plupart des symptômes (perte de l'appétit, constipation, nausées et vomissements, dyspnée, douleurs, fatigue) ont montré que la moyenne des variations par rapport aux valeurs de référence était similaire entre les deux bras de traitement et n'ont pas montré de variation cliniquement significative (tous les résultats montrent une variation  $\leq 10$  points par rapport aux valeurs de référence).

#### *Etude NO25395 (BRIM-7)*

L'efficacité de Cotellic a été évaluée lors d'une étude de phase Ib, NO25395, menée dans le but d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de Cotellic en association au vemurafenib pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (telle que détectée par le test de mutation Cobas® 4800 BRAF V600).

129 patients ont été traités par Cotellic et le vemurafenib dans cette étude : 63 patients étaient naïfs de traitement par inhibiteur de BRAF (i-BRAF) et 66 patients avaient progressé sous traitement par vemurafenib. Parmi les 63 patients naïfs de traitement i-BRAF, 20 patients avaient reçu un traitement systémique antérieur du mélanome avancé, en majorité une immunothérapie (80 %).

Les résultats chez la population naïve de traitement par i-BRAF de l'étude NO25395 étaient généralement cohérents avec ceux de l'essai GO28141. Le taux de réponse objective a été de 87 % chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF (n=63), dont 16 % ont présenté une réponse complète. La durée médiane de la réponse a été de 14,3 mois. La PFS médiane a été de 13,8 mois chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF, avec une durée médiane de survie de 20,6 mois.

Le taux de réponse objective a été de 15 % chez les patients ayant progressé sous vemurafenib (n=66). La durée médiane de la réponse a été de 6,8 mois. La PFS médiane a été de 2,8 mois chez ces patients, avec une durée médiane de suivi de 8,1 mois.

Chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF, la médiane de la survie globale était de 28,5 mois (IC 95 % : 23,3 ; 34,6). Chez les patients ayant progressé sous vemurafenib, la médiane de la survie globale était de 8,4 mois (IC 95 % : 6,7 ; 11,1).

#### Population pédiatrique

Une étude de phase I/II, multicentrique, ouverte, d'escalade de dose a été menée chez des patients pédiatriques (< 18 ans, n=55) afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Cotellic. L'étude a inclus des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides avec activation connue ou potentielle des voies RAS/RAF/MEK/ERK, pour lesquelles le traitement de référence s'est avéré inefficace ou non toléré ou pour lesquelles il n'existe aucune alternative thérapeutique de référence. Les patients ont été traités avec des doses allant jusqu'à 60 mg de Cotellic administrées par voie orale une fois par jour du jour 1 au jour 21 de chaque cycle de 28 jours. Le taux de réponse globale était faible avec seulement 2 réponses partielles (3,6%).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le taux d'absorption du cobimetinib était modéré avec un  $T_{max}$  médian de 2,4 h à la suite de l'administration orale de 60 mg chez des patients cancéreux. La  $C_{max}$  et l' $AUC_{0-24}$  moyennes à l'état d'équilibre étaient respectivement de 273 ng/mL et 4 340 ng.h/mL. Le rapport d'accumulation moyen à l'état d'équilibre était de 2,4 fois. La pharmacocinétique du cobimetinib était linéaire pour des doses comprises entre ~3,5 mg à 100 mg.

La biodisponibilité absolue du cobimetinib était de 45,9 % (IC à 90 % : 39,7 %, 53,1 %) chez des sujets sains. Une étude de l'équilibre de masse chez l'homme a été menée chez des sujets sains et a montré que le cobimetinib était principalement métabolisé et éliminé dans les fèces. La fraction absorbée était de ~88 %, indiquant une absorption élevée avec un métabolisme de premier passage significatif.

La pharmacocinétique du cobimetinib n'a pas été modifiée à la suite de son administration postprandiale (repas riche en lipides) comparativement à son administration à jeun chez des sujets sains. Le cobimetinib peut être pris au cours ou en dehors des repas, car la présence d'aliments ne modifie pas sa pharmacocinétique.

### Distribution

Le cobimetinib est lié à 94,8 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*. Aucune liaison préférentielle aux érythrocytes humains n'a été observée (rapport sang/plasma : 0,93).

Le volume de distribution était de 1 050 L à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg chez des sujets sains. Le volume apparent de distribution était de 806 L chez des patients cancéreux, sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population.

Le cobimetinib est un substrat de la P-gp *in vitro*. Le passage de la barrière hémato-encéphalique n'est pas connu.

### Métabolisme

L'oxydation par les CYP3A4/5 et la glucuronidation par l'UGT2B7 semblent être les voies majeures du métabolisme du cobimetinib. Le cobimetinib est la fraction prédominante dans le plasma. Aucun métabolite oxydatif représentant plus de 10 % de radioactivité circulante totale ou métabolite spécifiquement humain n'a été décelé dans le plasma. Le produit inchangé présent dans les fèces et l'urine représentait respectivement 6,6 % et 1,6 % de la dose administrée, ce qui indique que le cobimetinib est principalement métabolisé et que son élimination rénale est minime. Les données *in vitro* indiquent que le cobimetinib n'est pas un inhibiteur de OAT1, OAT3 ou OCT2.

### Élimination

Le cobimetinib et ses métabolites ont été caractérisés dans une étude d'équilibre de masse chez des sujets sains. En moyenne, 94 % de la dose a été récupérée dans les 17 jours. Le cobimetinib a été largement métabolisé et éliminé dans les fèces.

La clairance plasmatique (CL) moyenne du cobimetinib était de 10,7 L/h à la suite de l'administration d'une dose intraveineuse de 2 mg. La CL plasmatique apparente moyenne du cobimetinib était de 13,8 L/h à la suite de l'administration d'une dose orale de 60 mg chez des patients cancéreux. La demi-vie d'élimination moyenne du cobimetinib à la suite d'une administration orale était de 43,6 heures (intervalle : 23,1 à 69,6 heures). Par conséquent, l'élimination complète du cobimetinib de la circulation générale peut prendre jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

### Populations particulières

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, le sexe, la race, l'ethnicité, le score ECOG initial, une insuffisance rénale légère et modérée n'ont pas affecté les propriétés pharmacocinétiques du cobimetinib. L'âge et le poids corporel initiaux ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives respectivement sur la clairance du cobimetinib et le volume de distribution. Cependant, une analyse de sensibilité suggère qu'aucune de ces covariables n'a eu d'impact cliniquement significatif sur l'exposition à l'état d'équilibre.

### *Sexe*

L'exposition au cobimetinib n'a pas varié en fonction du sexe, selon une analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 210 femmes et 277 hommes.

### *Personnes âgées*

L'exposition au cobimetinib n'a pas varié en fonction de l'âge, selon une analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 133 patients âgés de  $\geq 65$  ans.

### *Insuffisants rénaux*

Sur la base des données précliniques et de l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, le cobimetinib est principalement métabolisé et son élimination rénale est minimale. Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients insuffisants rénaux.

Une analyse de pharmacocinétique de population utilisant des données provenant de 151 patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCR] de 60 à moins de 90 mL/min), 48 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLCR de 30 à moins de 60 mL/min) et 286 patients dont la fonction rénale était normale (CLCR supérieure ou égale à 90 mL/min) a montré que la CLCR n'avait pas d'influence significative sur l'exposition au cobimetinib.

Une insuffisance rénale légère à modérée n'influence pas l'exposition au cobimetinib, sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées.

### *Insuffisants hépatiques*

Les données pharmacocinétiques de cobimetinib ont été évaluées chez 6 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), 6 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), 6 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) et 10 sujets sains. Les expositions systémiques au cobimetinib total après une dose unique étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux sujets sains, tandis que les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère présentaient une exposition systémique au cobimetinib total inférieure (le ratio de la moyenne géométrique de l' $AUC_{0-\infty}$  est de 0,69 comparée aux sujets sains) qui n'est pas considérée comme cliniquement significative. Les expositions au cobimetinib libre étaient similaires entre les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale alors que les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère avaient des expositions environ 2 fois plus élevées (voir rubrique 4.2).

### *Population pédiatrique*

La dose maximale tolérée (DMT) chez les patients pédiatriques atteints de cancer pour les formulations en comprimé et en suspension a été fixée à respectivement à 0,8 mg/kg/jour et 1,0 mg/kg/jour. La moyenne géométrique (CV%) des expositions à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques à la DMT établie de 1,0 mg/kg/jour (formulation en suspension) était  $C_{max,ss}$  142 ng/mL (79,5%) et  $AUC_{0-24,ss}$  1862 ng.h/mL (87,0%), ce qui est environ 50% inférieur à celle des adultes à une dose de 60 mg une fois par jour.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude du potentiel cancérogène du cobimetinib n'a été menée. Les études standard de la génotoxicité du cobimetinib ont toutes été négatives.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer l'effet du cobimetinib sur la fertilité. Lors des études toxicologiques, des modifications dégénératives ont été observées dans les tissus des organes reproducteurs, dont un accroissement de l'apoptose/nécrose dans les corps jaunes et les vésicules séminales, les cellules épithéliales de l'épididyme et du vagin chez le rat et les cellules épithéliales de l'épididyme chez le chien. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Administré à des rates gestantes, le cobimetinib a induit une mortalité embryonnaire et des malformations fœtales des gros vaisseaux et du crâne à des expositions systémiques similaires à l'exposition humaine à la dose recommandée.

La sécurité cardiovasculaire du cobimetinib en association avec le vemurafenib n'a pas été évaluée *in vivo*.

*In vitro*, le cobimetinib a induit une inhibition modérée du canal ionique hERG, ( $CI_{50} = 0,5 \mu\text{M}$  [266 ng/mL]), qui a été environ 18 fois plus élevée qu'aux concentrations plasmatiques maximales [ $C_{\text{max}}$ ] à la dose de 60 mg prévue pour la commercialisation ( $C_{\text{max}}$  non liée = 14 ng/mL [0,03  $\mu\text{M}$ ]).

Les études de toxicité chez le rat et le chien ont identifié des changements dégénératifs généralement réversibles dans la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal, la peau, le thymus, la glande surrénale, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, les reins, le cœur, l'ovaire, et le vagin à des expositions plasmatiques en dessous des niveaux cliniques efficaces. Les toxicités dose-limitantes consistaient en ulcérations de la peau, exsudats de surface, et acanthosis chez le rat et inflammation active chronique et dégénérescence de l'œsophage associée à des degrés variés de gastro-entéropathie chez le chien.

Dans une étude de toxicité à doses répétées chez le jeune rat, les expositions systémiques au cobimetinib étaient 2 à 11 fois plus élevées au jour 10 après la naissance qu'au jour 38 quand les expositions étaient similaires chez le rat adulte. Chez le jeune rat, l'administration de cobimetinib a entraîné des changements similaires à ceux observés dans les études de toxicité pivotales chez l'adulte, y compris les modifications dégénératives réversibles dans le thymus et le foie, diminution du poids de la rate et de la thyroïde/parathyroïde, élévation du phosphore, de la bilirubine et de la masse de globules rouges et diminution des triglycérides. Le décès est survenu chez de jeunes animaux à une dose (3 mg/kg) qui n'a pas conduit au décès chez les animaux adultes.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350  
Talc (E553b)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée PVC/PVDC transparente de 21 comprimés.  
Chaque boîte contient 63 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1048/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 20 Novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 25 Juin 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cotellic 20 mg comprimés pelliculés  
cobimetinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémifumarate de cobimetinib équivalent à 20 mg de cobimetinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Les comprimés contiennent également du lactose. Pour plus d'information, se reporter à la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

63 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/15/1048/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

cotellic

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cotellic 20 mg comprimés pelliculés  
cobimetinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration GmbH

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Cotellic 20 mg comprimés pelliculés cobimetinib**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que Cotellic et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cotellic
3. Comment prendre Cotellic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cotellic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Cotellic et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Cotellic**

Cotellic est un médicament anticancéreux qui contient la substance active appelée cobimetinib.

##### **Dans quel cas est-il utilisé**

Cotellic est utilisé pour traiter des patients adultes atteints d'un type de cancer de la peau appelé mélanome qui s'est étendu à d'autres parties du corps ou qui ne peut être retiré par une chirurgie.

- Il est utilisé en association à un autre médicament anticancéreux appelé le vemurafenib. Lisez aussi attentivement la notice se rapportant à ce médicament.
- Il ne peut être utilisé que chez les patients dont le cancer présente une modification (mutation) de la protéine « BRAF ». Avant de commencer le traitement, votre médecin fera une recherche de cette mutation. Cette modification peut avoir entraîné le développement du mélanome.

##### **Comment Cobimetinib agit-il**

Cotellic cible la protéine « MEK » qui joue un rôle important dans le contrôle de la croissance des cellules cancéreuses. Quand Cotellic est administré en association au vemurafenib (qui cible la protéine « BRAF » modifiée), il ralentit davantage ou arrête la croissance du cancer.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cotellic**

##### **Ne prenez jamais Cotellic:**

- si vous êtes allergique au cobimetinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Cotellic.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Cotellic si vous souffrez de :

- **Saignements**

Cotellic peut être à l'origine de saignements sévères, en particulier au niveau du cerveau ou de l'estomac (*voir également à la rubrique 4 « Saignements sévères »*). Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des saignements inhabituels ou l'un de ces symptômes: maux de tête, vertiges, sensation de faiblesse, sang dans les selles ou selles noires et des vomissements de sang.

- **Problèmes oculaires**

Cotellic peut être à l'origine de problèmes oculaires (*voir également à la rubrique 4 « Problèmes oculaires (visuels) »*). Si vous présentez les symptômes suivants, signalez-le immédiatement à votre médecin : vision trouble, vision déformée, déficience visuelle ou toute autre modification de la vue pendant le traitement. Votre médecin doit examiner vos yeux devant l'apparition de troubles visuels ou l'aggravation de troubles visuels existants pendant votre traitement par Cotellic.

- **Problèmes au niveau du cœur**

Cotellic peut être à l'origine d'une diminution du volume de sang pompé par le cœur (*voir également à la rubrique 4 « Problèmes au niveau du cœur »*). Votre médecin doit contrôler la capacité de votre cœur à pomper le sang de manière normale avant et pendant le traitement avec Cotellic. Informez immédiatement votre médecin si vous avez la sensation que le cœur bat plus fort, que le rythme cardiaque s'accélère ou qu'il devient irrégulier, ou que vous présentez vertige, étourdissements, essoufflement, fatigue ou un gonflement au niveau des jambes.

- **Problèmes au niveau du foie**

Cotellic peut être à l'origine d'une augmentation du taux de certaines enzymes du foie dans le sang pendant le traitement. Votre médecin procédera à des analyses sanguines afin de contrôler leur taux et vérifier si le foie fonctionne bien.

- **Problèmes musculaires**

Cotellic peut être à l'origine d'augmentations du taux de la créatine phosphokinase, une enzyme qui se trouve principalement dans le muscle, le cœur et le cerveau. Cela peut être le signe d'une lésion musculaire (rhabdomyolyse) (*voir également à la rubrique 4 « Problèmes musculaires »*). Votre médecin procédera à des analyses sanguines afin de contrôler le taux de la créatine phosphokinase. Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes: douleurs musculaires, spasmes musculaires, faiblesse ou urines de couleur sombre ou rouge.

- **Diarrhée**

Si vous présentez une diarrhée, signalez-le immédiatement à votre médecin. Une diarrhée sévère peut causer une déshydratation (perte de liquide du corps). Suivez les instructions de votre médecin sur la conduite à tenir afin de vous aider à prévenir et traiter la diarrhée.

## **Enfants et adolescents**

Cotellic n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents. La sécurité et l'efficacité de Cotellic chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

## **Autres médicaments et Cobimetinib**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament ou si vous pouvez être amené à prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Cotellic peut affecter les effets de certains médicaments. De même, certains médicaments peuvent affecter les effets de Cotellic.

Si vous prenez les médicaments suivants, parlez-en à votre médecin avant de prendre Cotellic :

<b>Médicaments</b>	<b>Indication des médicaments</b>
itraconazole, clarithromycine, érythromycine, tétracycline, voriconazole, rifampicine, posaconazole, fluconazole, miconazole	utilisés dans certaines infections fongiques et bactériennes
ritonavir, cobicistat, lopinavir, délavirdine, amprénavir, fosampnénavir	utilisés pour l'infection au virus VIH
télaprévir	utilisé pour l'hépatite C
néfadozone	utilisée pour la dépression
amiodarone	utilisée lorsque le cœur bat de manière irrégulière
diltiazem, vérapamil	utilisés lorsque la tension artérielle est élevée
imatinib	utilisé dans le cancer
carbamazépine, phénytoïne	utilisés pour les convulsions (crises d'épilepsie)
millepertuis	un médicament à base de plante, utilisé pour traiter la dépression (sans ordonnance)

### **Cotellic avec des aliments et des boissons**

Évitez de prendre Cotellic avec du jus de pamplemousse. Cela pourrait augmenter la quantité de Cotellic dans votre sang.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Cotellic est déconseillé durant la grossesse. Bien que les effets de Cotellic n'aient pas été étudiés chez la femme enceinte, il peut provoquer des lésions définitives ou des anomalies congénitales chez l'enfant à naître.
- Si vous débutez une grossesse durant le traitement ou au cours des 3 mois suivant votre dernière dose, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Le passage de Cotellic dans le lait maternel n'est pas connu. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et des risques liés à la prise de Cotellic en cas d'allaitement.

### **Contraception**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces, comme un préservatif ou une autre méthode barrière (avec spermicide, si disponible) durant le traitement par Cotellic et pendant au moins 3 mois après la fin du traitement. Demandez conseil à votre médecin sur la meilleure méthode de contraception pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cotellic peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Si vous présentez des troubles de la vision ou d'autres troubles susceptibles d'affecter votre aptitude tels qu'une sensation de vertige ou de fatigue, évitez de conduire ou d'utiliser des machines. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin.

### **Cotellic contient du lactose et du sodium**

Les comprimés contiennent du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous ne tolérez pas certains sucres, informez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Cotellic**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Quelle est la dose à prendre**

La dose recommandée est de 3 comprimés (soit un total de 60 mg) une fois par jour.

- Prenez les comprimés tous les jours pendant 21 jours (appelés une « période de traitement »).
- Après ces 21 jours, ne prenez aucun comprimé de Cotellic pendant 7 jours. Durant cette pause de 7 jours du traitement par Cotellic, vous devez continuer à prendre le vemurafenib comme prescrit par votre médecin.
- Commencez la période suivante de 21 jours de traitement par Cotellic après la pause de 7 jours.
- Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin pourra décider de diminuer votre dose, d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

#### **Prise du médicament**

- Avaler les comprimés entiers avec de l'eau.
- Cotellic peut être pris avec ou sans aliments.

#### **Si vous vomissez**

Si vous vomissez après avoir pris Cotellic, ne prenez pas de dose supplémentaire de Cotellic le même jour. Continuez à prendre Cotellic au moment habituel le lendemain.

#### **Si vous avez pris plus de Cotellic que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Cotellic que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin. Apportez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

#### **Si vous oubliez de prendre Cotellic**

- Si vous devez prendre votre dose suivante dans plus de 12 heures, prenez la dose omise dès que vous vous apercevez de votre oubli.
- Si vous devez prendre votre dose suivante dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose omise, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Cotellic**

Il est important de continuer à prendre Cotellic tant que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin pourra décider de diminuer votre dose, d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement.

Veillez également consulter la notice fournie dans la boîte du vemurafenib, qui est utilisé en association avec Cotellic.

#### **Effets indésirables graves**

Si vous ressentez un des effets indésirables listés ci-dessous ou s'ils s'aggravent pendant le traitement, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Saignements sévères** (fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Cotellic peut être à l'origine de saignements sévères, en particulier au niveau du cerveau ou de l'estomac. En fonction de la localisation du saignement, les symptômes peuvent comprendre:

- maux de tête, vertiges ou faiblesse
- vomissements de sang
- douleur abdominale
- selles de couleur rouge ou noir.

**Problèmes oculaires (visuels)** (très fréquent : peut affecter plus d'une personne sur 10)

Cotellic peut causer des problèmes oculaires. Certains de ces problèmes oculaires peuvent être dus à une « rétinopathie séreuse » (une accumulation de liquide dans les yeux). Les symptômes de la rétinopathie séreuse comportent :

- vision trouble
- vision déformée
- déficience visuelle partielle
- toutes autres modifications de la vue.

**Problèmes au niveau du cœur** (fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Cotellic peut être à l'origine d'une diminution du volume de sang pompé par le cœur. Les symptômes peuvent comporter :

- sensation de vertige
- sensation d'étourdissement
- sensation d'essoufflement
- sensation de fatigue
- sensation que le cœur bat plus fort, que le rythme cardiaque s'accélère ou qu'il devient irrégulier
- gonflement au niveau des jambes.

**Problèmes musculaires** (peu fréquent: peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Cotellic peut être à l'origine d'une destruction musculaire (rhabdomyolyse). Les symptômes peuvent comprendre:

- douleurs musculaires
- spasmes et faiblesse musculaires
- urines foncée ou rouge.

**Diarrhée** (très fréquent: peut affecter plus d'1 personne sur 10)

Si vous présentez une diarrhée, signalez-le immédiatement à votre médecin et suivez ses instructions sur la conduite à tenir afin de vous aider à prévenir et à traiter la diarrhée.

### **Autres effets indésirables**

Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, parlez-en immédiatement à votre médecin :

**Très fréquent** (Peut affecter plus d'une personne sur 10)

- sensibilité accrue au soleil
- éruption cutanée
- « mal au cœur » (nausées)
- fièvre
- frissons
- augmentation des enzymes du foie (mise en évidence par des analyses sanguines)
- anomalie des résultats d'analyse sanguine de la créatine phosphokinase, une enzyme retrouvée principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques
- vomissements
- éruption cutanée avec taches colorées sans relief ou boutons de type acné
- tension artérielle élevée
- anémie (un niveau bas de globules rouges dans le sang)
- saignement
- épaissement anormal de la peau

- gonflement, généralement au niveau des jambes (œdème périphérique)
- démangeaisons ou sécheresse de la peau
- douleur buccale ou aphtes, inflammation des muqueuses (stomatite).

**Fréquent** (Peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- certains types de lésion cancéreuse (tels que carcinome baso-cellulaire, carcinome épidermoïde cutané et kératoacanthome)
- déshydratation, lorsque votre corps ne dispose pas de suffisamment d'eau
- diminution des taux de phosphate et de sodium (mise en évidence par des analyses sanguines)
- augmentation du taux de sucre (mise en évidence par des analyses sanguines)
- augmentation d'un pigment du foie (appelé « bilirubine ») dans le sang. Les symptômes comprennent le jaunissement de la peau ou des yeux
- infection des poumons qui peut être à l'origine de difficultés pour respirer et peut mettre la vie en danger (appelée « pneumopathie inflammatoire »).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Cotellic**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Cotellic**

- La substance active est le cobimetinib. Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémifumarate de cobimetinib équivalent à 20 mg de cobimetinib.
- Les autres composants sont (voir rubrique 2 "Cotellic contient du lactose et du sodium"):
  - lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, et stéarate de magnésium dans le noyau du comprimé ; et
  - alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol et talc dans le pelliculage.

**Qu'est ce que Cotellic et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Cotellic sont blancs, ronds et gravés « COB » sur une face. Une seule présentation est disponible : boîte de 63 comprimés (3 plaquettes de 21 comprimés).

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

**Fabricant**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639  
Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(see United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.