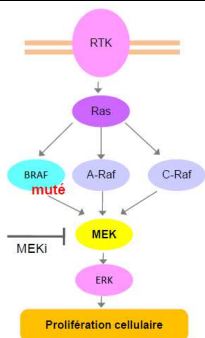


MEKINIST® tramétinib

INDICATION AMM



Le *tramétinib* est un agent antinéoplasique inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 ainsi que de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le tramétinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK. Le tramétinib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600 et a démontré des effets anti-tumoraux dans les modèles animaux porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600.

Le MEKINIST® est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome non résecable** ou **métastatique** porteur d'une **mutation BRAF V600**. Cette mutation doit être confirmée par un test validé.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie ou en oncologie médicale. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**. MEKINIST® est pris en charge et remboursé uniquement en association au Dabrafénib (JO 22 11 2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Comprimé à **0,5 mg** jaune, oblong, biconvexe, gravé 'GS' sur une face et 'TFC' sur l'autre face
 1 349€ HT



Comprimé à **2 mg** rose, rond, biconvexe, gravé 'GS' sur une face et 'HMJ' sur l'autre face.
 5 400€ HT

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière, de l'humidité et à une température entre +2°C et +8°C. Après ouverture, le flacon peut être conservé 30 jours à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée (en monothérapie ou en association) de MEKINIST® est de : **2 mg une fois par jour**. Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose (par palier de 0,5 mg), un arrêt du traitement, ou une interruption temporaire du traitement. Une posologie de *tramétinib* (en monothérapie ou en association) inférieure à 1 mg une fois par jour n'est pas recommandée.

INTERACTIONS

Le MEKINIST® étant principalement métabolisé par une désacétylation due à des enzymes hydrolytiques, ses caractéristiques pharmacocinétiques sont peu susceptibles d'être modifiées par d'autres agents via des interactions métaboliques. Tramétinib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Une attention particulière est recommandée lorsque tramétinib est administré en association à d'autres médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple vérapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole). (RCP 28 09 2016)

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

Les effets mentionnés ci-dessous tiennent compte de l'association au TAFINLAR® (dabrafénib)

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Anémie	La surveillance hématologique est à réaliser	Adaptation du traitement en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Céphalées, fatigue, fièvre, frissons	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Nausées, vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture. A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (loperamide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Eruption cutanée, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée	A conseiller : savon doux, agent hydratant. Si apparition : éviter les expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.
Arthralgies-myalgies	A conseiller : Boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs et les efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hypertension, hémorragies (épistaxies, saignement gencives hématurie...)	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est ≥ 140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du tramétinib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA > 150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du tramétinib si HTA sévère et non contrôlée.
Œdèmes périphériques	A conseiller : élévation des pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. A éviter : vêtements serrés.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG	Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. FEVG contrôlée avant la mise en place du traitement, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite	Si diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables, suspension temporaire, réduction posologique ou arrêt définitif.
Dyspnée, toux	Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée. En cas de confirmation du diagnostic, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.
Signes d'infection	Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Bilan sanguin à réaliser.
Réactions oculaires (vision floue, œdème périorbitaire...)	Surveillance régulière.	Arrêt du traitement si réactions graves (détachement épithélium pigmentaire, occlusion de la veine rétinienne).

D'autres effets indésirables, à titre de stomatites, d'augmentations ASAT et ALAT (nécessitant une surveillance hépatique régulière), de périonyxis, de folliculite et d'alopécie peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



LE MEKINIST[®] se prend quotidiennement avec un grand verre d'eau, **en une prise par jour au moins une heure avant, ou deux heures après un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée, toujours au même moment par rapport au repas et toujours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafenib en cas d'association.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



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

A conserver à une température entre +2°C et +8°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants. Après ouverture, le flacon peut être conservé 30 jours à une température ne dépassant pas 30°C.



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



Le MEKINIST[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception (telle que les méthodes dites barrières) et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement. L'innocuité du *tramétinib* pendant l'allaitement n'a pas été établie.



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



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures, le patient doit prendre la dose oubliée.
En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures, il ne faut pas prendre la dose. La dose suivante sera prise (sans la doubler) à l'heure habituelle, le lendemain. A noter dans le carnet de suivi.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- Signes d'atteintes cardiaques : sensation de vertiges, une fatigue générale, des étourdissements, un essoufflement ou des gonflements au niveau des jambes.
- signes d'atteintes visuelles : une vision floue, une perte ou autres modifications de la vision, des points colorés dans votre champ de vision ou des halos
- signes cutanés sévères : des cloques sur votre peau, des aphtes ou des plaies douloureuses au niveau de la bouche, la peau qui pèle, de la fièvre, des rougeurs ou des gonflements au niveau de votre visage, de vos mains ou de la plante de vos pieds.
- signes de rhabdomyolyse (rare) : douleurs musculaires, urines foncées
- signes de pancréatite : douleurs abdominales inexplicables

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit du 28/09/2016).

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