



MEKINIST® Trametinib

INDICATION AMM



Le **trametinib** est un agent antinéoplasique inhibiteur, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK1 (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). Les formes mutées de BRAF activant MEK, le trametinib inhibe l'activation de MEK par BRAF en inhibant MEK. Le **trametinib** 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 **trametinib** est indiqué en **monothérapie** ou en **association au dabrafenib** 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 DÉLIVRANCE



Médicament qui doit être prescrit par un médecin oncologue ou compétents en cancérologie, soumis à **prescription hospitalière**. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES



Les présentations disponibles sont sous la forme de boîtes **de 30 comprimés jaunes** dosés à **0,5 mg** et de **30 comprimés roses** dosés à **2 mg**.

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.

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.

INTERACTIONS



Interactions avec les systèmes de transport des médicaments :

INHIBITEURS de la P-gp : augmentation de la toxicité du tramétinib	INDUCTEURS de la P-gp : moindre efficacité du trametinib
Ritonavir, nelfinavir, saquinavir Ciclosporine, tacrolimus Kétoconazole, itraconazole Amiodarone, vérapamil Quinidine, erythromycine Pamplemousse (jus et fruits)	Rifampicine, carbamazépine Phénytoïne, phénobarbital Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)

Le trametinib n'est pas métabolisé par le cytochrome P450, et n'est pas considéré comme inhibiteur ou inducteurs enzymatiques.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : attention aux plantes dont les interactions sont inconnues.

Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre

EFFETS INDESIRABLES



Thrombopénie, neutropénie	⇒ La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste.	⇒ Une adaptation du traitement (réduction de posologie, voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou nouveau mélanome primitif	⇒ Evaluation dermatologique à l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	⇒ Exérèse et examen anatomopathologique (pas d'arrêt de traitement, ni de modification de dose).

Perte d'appétit, nausées, vomissements, dysgueusie	⇒ 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. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Diarrhée	⇒ A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool, plats épicés. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	⇒ Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Constipation	⇒ Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.	⇒ Boire au moins 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatifs et lavements.
Céphalées, vertiges, signes d'hypertension	⇒ Repos fréquent. La tension peut être amenée à être surveiller fréquemment.	⇒ Prudence en cas de conduite de véhicule. Mekinist est à arrêter en cas de crise hypertensive ou de troubles de la tension.
Fatigue	⇒ A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	⇒ Prudence en cas de conduite de véhicule.
Eruptions cutanées, sécheresse cutanée	⇒ A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	⇒ Une crème hydratante peut soulager les symptômes.
Toxicité hépatique	⇒ Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines doivent être évaluées avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.	⇒ Si altérations sévères, arrêt définitif.
Toxicité cardiaque	⇒ Surveillance clinique (ECG, dyspnée, essoufflement, douleur thoracique, œdème des membres).	⇒ Prudence en cas d'antécédents cardiaques. Si les symptômes sont pertinents, arrêt du traitement et bilan cardiovasculaire.
Œdème périphérique	⇒ Elever les pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. Eviter de porter des vêtements serrés.	⇒ En cas de prise de poids rapide et inattendue: mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).
Atteintes oculaires (vision floue, œdème périorbitaire...)	⇒	⇒ En cas de réactions graves (détachement épithélium pigmentaire, occlusion de la veine rétinienne) orienter vers l'ophtalmologiste.
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.
Dyspnée, toux, toxicité pulmonaire	⇒ Examen approfondi et rapide des patients présentant une apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires nécessaire afin d'écartier le diagnostic d'affection pulmonaire interstitielle.	⇒ Surveillance symptômes respiratoire précoce recommandée. Si une affection pulmonaire interstitielle est diagnostiquée, l'afatinib doit être arrêté définitivement et un traitement adapté doit être initié.

Une alopecie peut survenir pendant le traitement.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Le trametinib doit être avalé avec un grand verre d'eau. Les comprimés de trametinib ne doivent être ni mâchés ni écrasés. Trametinib doit être pris **sans nourriture**, au moins 1heure avant ou 2heures après un repas.

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose suivante habituellement prescrite. **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de l'oncologue.**

Il ne faut pas jeter les **emballages entamés, ni les comprimés restants à la poubelle**, mais les rapporter au **pharmacien**.

Conseiller au patient d'éviter l'**exposition au soleil** et lui **expliquer qu'il doit se protéger**.

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence
- signes hémorragiques
- éruption cutanée sévère ou atteinte des muqueuses
- essoufflement, œdème des membres et douleur thoracique.