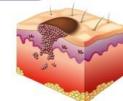




MÉCANISME D'ACTION ET INDICATION AMM¹

ITK
MEK



- Thérapie ciblée : **inhibiteur non compétitif réversible de l'activation de MEK** (MEK 1 et 2) par BRAF et de l'activité de la kinase MEK
- Indication : en association à l'encorafenib, dans le traitement de patients adultes atteints de **mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600** (la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant de débiter le traitement)

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- 
- Comprimé pelliculé biconvexe ovale, jaune à jaune foncé, portant l'inscription « A » sur une face et « 15 » sur l'autre et dosé à **15 mg**
 - Boîte de 84 comprimés
 - Conservation à température ambiante
 - Ne pas déconditionner dans un pilulier.

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



Posologie usuelle recommandée : **90 mg/jour, en 2 doses séparées**, 45 mg/prise (soit 3 comprimés de 15 mg), 2 prises/jour ; traitement en continu

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : réduction possible à 30 mg/prise, 2 prises/jour (une réduction de dose inférieure n'est pas recommandée) et/ou interruption du traitement. En cas d'interruption temporaire du traitement, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg/jour.



- IR **légère, modérée ou sévère** : aucun ajustement posologique



- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée ou sévère** : administration non recommandée (voir § 4.2 RCP encorafenib)

Modalités de prise : 2 prises/jour

à heure fixe, pendant ou en dehors des repas

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 6h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴. **En cas d'oubli d'une prise de plus de 6h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆ Surveillance régulière au cours et à la fin du traitement comme cliniquement approprié
◆ Fonction hépatique	◆ Surveillance biologique mensuelle pendant les 6 premiers mois de traitement, puis si cliniquement indiquée
◆ Rhabdomyolyse	◆ Surveillance mensuelle de la créatinine phosphokinase (CPK) et de la créatinine pendant les 6 premiers mois et en fonction du tableau clinique
◆ Fonction cardiaque (tension artérielle, FEVG)	◆ - Surveillance régulière de la pression artérielle ; la traiter, le cas échéant, par les thérapies usuelles. En cas d'hypertension sévère, un arrêt temporaire du traitement doit être envisagé. ◆ - Evaluation FEVG par échocardiographie ou scintigraphie myocardique (MUGA) un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois environ (ou plus fréquemment si cliniquement indiqué)
◆ Dermatologique	◆ Tumeurs cutanées rapportées : examen clinique dermatologique tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois maximum après l'arrêt. Recommander au patient de signaler l'apparition de toute nouvelle lésion cutanée.
◆ Ophtalmologique	◆ Evaluation des symptômes visuels à chaque visite médicale
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant au moins 1 mois après la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement déconseillé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	◆ Traitement déconseillé en cas d'intolérance au lactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique du binimetinib ; avis spécialiste
Précaution d'emploi	Inducteurs de l'UGT1A1 <i>phénobarbital, rifampicine...</i>	⚡ ↘ concentration (C°) plasmatique du binimetinib (inefficacité)
	Inhibiteurs de l'UGT1A1 <i>atazanavir, indinavir, sorafénib...</i>	⚡ ↗ C° plasmatique du binimetinib (toxicité)
	Inducteurs du CYP1A2 <i>carbamazépine, rifampicine...</i>	⚡ ↘ C° plasmatique du binimetinib (inefficacité)
	Inducteurs du transport de la P-gp <i>millepertuis, phénytoïne...</i>	⚡ ↘ C° plasmatique du binimetinib (inefficacité)
	Substrats du CYP1A2 <i>duloxétine, théophylline...</i>	⚡ ↘ C° plasmatique des substrats par effet inducteur du binimetinib (inefficacité)
	Substrats de l'OAT3 <i>Ciprofloxacine, pravastatine...</i>	⚡ ↗ C° plasmatique des substrats par effet inhibiteur du binimetinib (toxicité)
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚡ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine p



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

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit, sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (sécheresse couvrant 10 à 30% de la surface corporelle associée à un érythème ou un prurit ; prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, nécessitant un traitement oral) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections du système nerveux	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Céphalées : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Fatigue : surveillances biologique et clinique. Avis si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée et/ou fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Neuropathies périphériques, paresthésies	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée4). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements4). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie, myalgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (saignement modéré, nécessitant un traitement médical) ; voir § 4.2 du RCP).
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥24h) ; voir § 4.2 du RCP).
Investigations	
Élévation CPK	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (CPK > 5 – 10 x limite supérieure de la normale (LSN)) ; voir § 4.2 du RCP).
Élévation ALAT/ASAT	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (> 3 x LSN et ≤ 5 x LSN) ; voir § 4.2 du RCP).



D'autres EI peuvent survenir : alopécie, anémie, atteintes visuelles, embolie pulmonaire, fièvre, œdèmes, tumeurs cutanées... (liste non exhaustive, voir RCP) - **Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question**
Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

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