SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

TRAMETINIB - MEKINIST®

Présentation

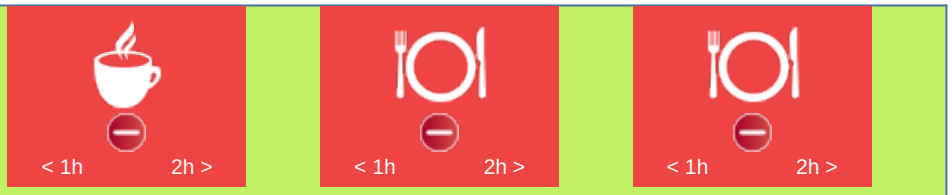
Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : inhibiteur de kinases MEK 1/2	0,5 mg 2 mg	

Indications AMM

- **mélanome non résécable ou métastatique** en monothérapie ou en association au dabrafenib* chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 .
- **mélanome stade III en adjuvant** en association au dabrafenib* chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 après résection complète
- **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) avancé en association au dabrafenib* chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées **dabrafénib : inhibiteur sérine thréonine kinase BRAF*

Posologie - Mode d'administration

Une prise par 24h, à heure fixe, 1h avant ou 2h après le repas	
En continu	

- **En monothérapie ou en association :** 2 mg x 1/jour (+/- en association au dabrafénib 150 mg x 2/jour).
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard <12 heures. (En association avec le dabrafénib : prendre la dose de dabrafénib si retard < 18 heures.)
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire mais attendre la prise suivante.
- Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni mâchés.
- Comprimés à prendre **en dehors des repas**, soit **1 heure avant** ou 2 **heures après le repas**
- Conservation **à température ambiante**, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier. Après ouverture, conservation < 30°C pendant 30 jours.

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- Médicament soumis à **prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une **surveillance renforcée** pendant le traitement (liste de l'EMA)

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Digestive			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Nausées et vomissements	TRES FREQUENT		Surveillance de la perte de poids. Alimentation 1) fragmentée en plusieurs repas légers, 2) liquide et froide et 3) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées	TRES FREQUENT		Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Arrêt du traitement si ? 4 selles / jour.
Constipation – Douleur abdominale	TRES FREQUENT		Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Sécheresse buccale – stomatite	FREQUENT		Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants
Hématologique en monothérapie ou association			
Neutropénie, Thrombopénie (si association), Anémie	FREQUENT		Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN ? 1G/L, ou plaquettes ? 50 G/L, ou hémoglobine ? 8 g/dL
Oculaire			
Vision floue, perte de l'acuité visuelle, œdème périorbitaire	FREQUENT		Un suivi ophtalmologiste est impératif. **Evaluation ophtalmologique rapide en cas de symptômes** (diminution de la vision centrale, vision floue, perte de l'acuité visuelle). En cas de décollement de la rétine, adaptation de la posologie du tramétinib. En cas d'occlusion de la veine rétinienne, arrêt définitif du traitement recommandé.
Musculo-squelettique			
Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités	TRES FREQUENT (SURTOUT SI ASSOCIATION)		Prescription possible d'antalgiques
Spasme musculaire	FREQUENT		Prescription possible d'antalgiques
Affections générales			
Fièvre	TRES FREQUENT		Adaptation de la posologie du dabrafénib en cas de fièvre > 38,5°C. Aucune adaptation du tramétinib.
Œdèmes périphériques	TRES FREQUENT		Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrées. Prescription possible de diurétiques. Élévation mécanique des pieds.
Fatigue	FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Syndrome pseudo-grippal	FREQUENT		
Affection de la peau et du tissu sous-cutané			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Sécheresse cutanée – prurit – dermatite acnéiforme, alopécie	TRES FREQUENT		Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques, prescription possible de cycline, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale
Erythème – kératose actinique – gerçures – syndrome main pied	FREQUENT		Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytiques à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires. Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées
Sueur nocturne – hyperhidrose	FREQUENT (SURTOUT SI ASSOCIATION)		
Panniculite	FREQUENT (SURTOUT SI ASSOCIATION)		
Cardio-vasculaire			
Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), dysfonction ventriculaire gauche, bradycardie	FREQUENT		Surveillance à l'initiation du traitement, 1 mois après puis tous les 3 mois. Prudence chez les patients ayant une altération connue de la FEVG. Arrêt du traitement chez les patients présentant une diminution absolue > 10 % et asymptomatique de la FEVG par rapport à la valeur initiale.
Hypertension artérielle	TRES FREQUENT		Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuel au-delà du 1er mois. Consultation médicale si PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées ou PAS > 160 ou PAD > 100 ou hypertension symptomatique. Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
Hémorragies	TRES FREQUENT		Surveillance des patients à risques (anticoagulants, antiagrégant plaquettaires). Anti-inflammatoires à éviter.
Lymphoedème	FREQUENT		
Affections respiratoires			
Toux	TRES FREQUENT		
Dyspnée	FREQUENT		
Pneumopathie interstitielle	FREQUENT A PEU FREQUENT		Arrêt en cas de suspicion de pneumopathie interstitielle. Arrêt définitif en cas d'atteinte avérée. Aucune adaptation du traitement par dabrafénib recommandée.
Infections			
Infection urinaire, rhinopharyngite	TRES FREQUENT (SURTOUT SI ASSOCIATION)		Maintenir une hydratation orale importante, au moins 2 litres par jour. Consulter un médecin dès les premiers signes d'alerte.
Cellulite – folliculite – éruption pustulleuse	FREQUENT		Consulter un médecin dès les premiers signes d'alerte.
Perturbation du bilan biologique			
Elévation des CPK	TRES FREQUENT A FREQUENT		Contrôles biologiques réguliers
Elévation ASAT-ALAT	TRES FREQUENT A FREQUENT		Contrôles biologiques réguliers

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Elévation de la phosphatase alcaline et gamma-GT	TRES FREQUENT A FREQUENT		Contrôles biologiques réguliers

D'autres effets indésirables sont possibles en cas d'association au dabrafénib. Se référer aux 2 fiches en cas d'association

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données, prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
- **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données, prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.
- **Sujets âgés :** Aucune adaptation de la posologie chez les patients âgés de 65 ans ou plus.
- **Enfants et adolescents :** Aucune donnée chez les enfants et les adolescents.
- **Poids corporel et sexe :** Aucune adaptation de la posologie en fonction du sexe ou du poids. Des différences d'expositions ont été observées entre femmes de petites tailles et hommes de fortes corpulences; elles sont cliniquement non significatives.
- **Troubles visuels préexistants :** Non recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne. Sécurité d'emploi non établie chez les patients ayant des facteurs prédisposant à l'occlusion de la veine rétinienne (glaucome, diabète, HTA non contrôlée).



Bilan biologique

Surveillance de la fonction hépatique (mensuel les 6 premiers mois).



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et 4 mois après.
Allaitement contre-indiqué.



Surveillance clinique

Surveillance de la tension artérielle (à l'initiation puis régulièrement).

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	2C8	2C9	2C19
Substrat					
Inducteur					
Inhibiteur					

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAMETINIB

Avec les inhibiteurs de la Pgp : tramétinib est un substrat *in vitro* de la PgP. **Augmentation possible des concentrations plasmatiques du tramétinib pouvant majorer les effets indésirables.**

Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran **Antirétroviraux** : saquinavir, maraviroc **Immunodépresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Autres:** Loperamide, ondansetron	**Conseil(s) :** En l'absence de données, prudence en cas d'association à un inhibiteur puissant de la PgP

EFFETS DU TRAMETINIB SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats du transporteur BCRP. Inhibition du BCRP intestinal par la tramétinib. **Augmentation possible des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des substrats.**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Anticancéreux : méthotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan **Statines**	**Conseil(s) :** Par précaution, respecter un intervalle de 2h entre la prise des deux médicaments.

Avec les inhibiteurs ou inducteurs des CYP : **aucune interaction cliniquement pertinente décrite avec les inhibiteurs ou inducteurs des CYP.**

Avec les substrats des CYP : **aucune interaction cliniquement pertinente décrite avec les médicaments substrats des CYP.**

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Pouvant favoriser une hypertension artérielle : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

Pouvant favoriser une hémorragie : Ail, Angélique de Chine, Arnica, Bardane, Boldo, Bourrache, Café, camomille, Cannelle, Cassis, Chia, Curcuma, Céleri, Fennugrec, Ginkgo Biloba, Griffe de chat, Harpagophytum, Kava, Lavande, Lin, Maté, Onagre, Pélargonium, Piment de Cayenne, Quinine Rouge, Reine des Prés, Romarin, réglisse, Safran, Sauge, Saule, Séné, Thé, Trèfle Rouge, huiles de poisson, vitamine E

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com