SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

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

# BINIMETINIB - MEKTOVI®

## Présentation

| Classification médicamenteuse | Dosage | Photographies |
|---|---|---|
| Inhibiteur de kinases MEK 1/2 | 15 mg et 45 mg |  |

## Indications AMM

- **Mélanome** non résécable ou métastatique en association à l'encorafenib chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.

*D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées*

## Posologie - Mode d'administration

| | |
|---|---|
| Deux prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas |  |
| En continu |   |

- Posologie : **45 mg (1 comprimé) 2 fois par jour en continu**.
- Adaptation de doses possible à 30 mg 2x/jour (posologie minimale recommandée) en fonction de la tolérance.
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 6h ($t_{1/2}$ = 9h).
- 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 coupés, ni dispersés.
- Comprimés à prendre **à heure fixe,** pendant ou en dehors du repas.
- Conservation < 25 °C à l'abri de l'humidité. Ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier.

## 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 particulière pendant le traitement.

## Effets indésirables

| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|---|---|---|---|
| **Digestive** | | | |
| Diarrhées | TRES FREQUENT | 1 à 4 | 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. |



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, vomissement | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices.<br>Prescription possible de traitements antiémétiques. |
| Douleurs abdominales | TRES FREQUENT | 1 à 3 | |
| Constipation | TRES FREQUENT | 1 à 2 | Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs. |
| Colite | FREQUENT | | |
| **Hématologique** | | | |
| Anémie | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance de la NFS régulière. |
| **SYSTÈME IMMUNITAIRE** | | | |
| Hypersensibilité | FREQUENT | | |
| **Oculaire** | | | |
| Troubles de la vision | TRES FREQUENT | | Délais apparition : 1,5 mois. Réversible à l'arrêt du traitement |
| Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Examen ophtalmologique si troubles persistants. Adaptation posologique possible.<br>Arrêt en cas de DEPR symptomatique associé à une réduction de l'acuité visuelle. |
| Uvéite | FREQUENT | | |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | | | |
| Arthralgies, troubles musculaires/myalgies, dorsalgie, douleurs aux extrémités | TRES FREQUENT | | Prescription possible d'antalgique. Eviter la prise d'anti-inflammatoires. |
| Rhabdomyolyse | PEU FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance régulière des CPK. Hydratation abondante.<br>Suspension si Grade 4 asymptomatique jusqu'à amélioration. Arrêt définitif si Grade 3-4 symptomatique sans amélioration. |
| **Affections générales** | | | |
| Fatigue | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager. |
| Fièvre | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance de la température. Consultation médicale si T° > 38,5°C. |
| Oedème périphérique | TRES FREQUENT | | Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrés. Prescription possible de diurétiques. |
| **Affection de la peau** | | | |
| Carcinome épidermoïde cutané, carcinome basocellulaire, papillome cutané | FREQUENT | | Evaluation dermatologique avant le traitement. Surveillance par un examen cutané tous les 2 mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt. |
| Hyperkératose, rash, sécheresse cutanée, prurit, alopécie | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. |



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 |
|---|---|---|---|
| Photosensibilité, erythème, dermatite acnéiforme | FREQUENT | 1 à 2 | Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. |
| Erythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) | FREQUENT | 1 à 2 | **En association avec l'encorafénib.**<br>Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytique à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires.<br>Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées. |
| Panniculite | FREQUENT (SURTOUT SI ASSOCIATION) | | |
| **Cardio-vasculaire** | | | |
| Dysfonction ventriculaire gauche (DVG) | FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance FEVG régulière. Délai médian apparition FEVG < 50% : 4,5 mois.<br>Arrêt définitif si grade 3 ou 4 avec évaluation de la FEVG toutes les 2 semaines jusqu'à résolution. |
| Hémorragies | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Prudence en cas d'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant et antiplaquettaire. |
| Hypertension artérielle | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuel au-delà du 1er mois.<br>Consultation médicale si :<br>- PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées<br>- PAS > 160 ou PAD > 100<br>- hypertension symptomatique<br>Prescription d'un antihypertenseur possible.<br>Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible. |
| Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) | FREQUENT | 1 à 4 | Interruption si Grade 3-4, reprise à dose réduite si amélioration ou arrêt définitif sans améliorations. |
| **Rénale** | | | |
| Insuffisance rénale | FREQUENT | | Surveillance régulière. |
| **Hépatique et pancréatique** | | | |
| CPK | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance mensuelle. Délai médian d'apparition : 3 mois. |
| Enzymes hépatiques : ASAT, ALAT, CGT, PAL | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance mensuelle. |
| Amylase, lipase | FREQUENT | | Surveillance par un bilan pancréatique. |
| **Affection du système nerveux** | | | |
| Neuropathie périphérique | TRES FREQUENT | | Prescription possible d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs. |
| Sensations vertigineuses | TRES FREQUENT | | |
| Céphalées | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Prescription d'antalgiques possible. Eviter la prise d'anti-inflammatoires. |



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 |
|---|---|---|---|
| Dysgueusie | FREQUENT | | Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter. |
| **Pulmonaire** | | | |
| Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire | | 1-4 | Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes. |

***D'autres effets indésirables sont possibles en cas d'association à l'encorafenib. 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** : Métabolisation hépatique importante. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

**Insuffisance rénale** : Elimination rénale modérée. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

**Patients âgés** : Aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé (pas de majoration des effets indésirables).



### Bilan biologique

NFS, plaquettes, bilan hépatique, CPK, créatinémie (surveillance mensuelle)



### Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 1 mois après. Allaitement interdit.



### Surveillance clinique

FEVG (à l'instauration, 1 mois puis trimestriel), symptômes visuels (apparition ou l'aggravation de troubles de la vision), tension artérielle, symptômes respiratoires (apparition ou aggravation d'une toux), dermatologique (examen cutané tous les 2 mois).

## Métabolismes et transporteurs

| | 1A2 | 2C9 | P-gp | BCRP | UGT1A1 | 2C19 | OAT3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Substrat | | | | | | | |
| Inducteur | | | | | | | |
| Inhibiteur | | | | | | | |

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

## Interactions médicamenteuses majeures

### EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inhibiteurs de l'UGT1A1 : **augmentation des concentrations plasmatique du binimetinib pouvant majorer les effets indésirables**.



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

| | |
|---|---|
| Indinavir, atazanavir, sorafénib. | **Conseil(s) :**<br>Risque théorique, en l'absence de données cliniques, prudence en cas d'association.<br>Interaction peu probable, encorafenib est un inhibiteur relativement puissant et réversible de l'UGT1A1, aucune différence au niveau de l'exposition au binimetinib n'a été observée du point de vue clinique lors de l'administration concomitante du binimetinib et de l'encorafenib. |

Avec les inducteurs de l'UGT1A1 **: diminution des concentrations plasmatiques du binimetinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| | |
|---|---|
| Rifampicine, phénobarbital. | **Conseil(s) :**<br>Risque théorique, en l'absence de données, prudence en cas d'association. |

Avec les inducteurs du CYP1A2 : **augmentation des concentrations plasmatiques du métabolites actifs pouvant majorer les effets indésirables**.

| | |
|---|---|
| Antiépileptique : Phénytoïne, Primidone, Phénobarbital, Carbamazépine<br>Antibiotique : Rifampicine<br>Autre : Tabac | **Conseil(s) :**<br>Risque théorique, en l'absence de données, prudence en cas d'association. |

Avec les inducteurs de la P-gp : **diminution de l'exposition au binimetinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| | |
|---|---|
| Antiviraux : Ritonavir, Lopinavir, Amprénavir<br>Corticoïde : Dexaméthasone<br>Alimentation : Ail, Millepertuis | **Conseil(s) :**<br>Risque théorique, en l'absence de données, prudence en cas d'association. |

Avec les substrats du CYP 1A2 : diminution des concentrations des substrats, pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.

| | |
|---|---|
| Clozapine, mélatonine, propranolol, théophylline, vérapamil, zolpidem. | **Conseil(s) :**<br>Risque théorique, prudence en cas d'association. |

### EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats du OAT 3 : augmentation des concentrations des substrats, pouvant majorer leurs effets indésirables.

| | |
|---|---|
| Pravastatine, ciprofloxacine. | **Conseil(s) :**<br>Risque théorique, prudence en cas d'association |

## 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 majorer une hypertension artérielle** : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

**Pouvant majorer un risque hémorragique** : 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.

**Pouvant majorer une hépatotoxicité** : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latériflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz.

**Inducteurs UGT 1A1** : Aubépine, Canneberge, Pissenlit, Thé.

**Inhibiteurs UGT 1A1** : Ginkgo Biloba, Chardon Marie, Jus de Noni, Orthosiphon, Poivre noir, Thé, Valériane.



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

**Inducteurs P-gp** : Millepertuis



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