

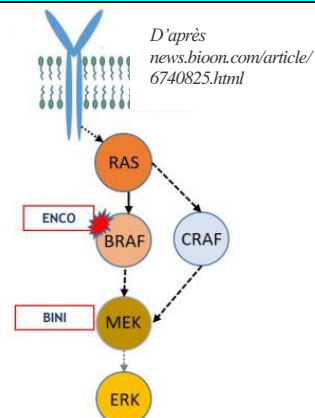
MEKTOVI® (binimetinib) BRAFTOVI® (encorafenib)

INDICATION AMM^{1,2}

L'encorafenib est une petite molécule inhibitrice ATP-compétitive, puissante et hautement sélective de la kinase RAF. Il inhibe la voie RAF/MEK/ERK dans les cellules tumorales présentant une kinase BRAF mutée (V600E, D et K) et donc la prolifération de ces cellules.

Le binimetinib est un inhibiteur non compétitif réversible de l'activation du signal régulé par MEK1 et MEK 2. Il inhibe l'activation de MEK par BRAF, voie souvent activée par des formes mutées de BRAF.

L'association encorafenib/binimetinib inhibe donc la voie des MAPK et conduit ainsi à une action anti-tumorale accrue chez les patients porteurs d'une mutation BRAF. Cette association est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de **mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600**.



CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION^{1,2}

Médicaments soumis à prescription hospitalière (LISTE I) réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale. Ils sont disponibles dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

	<p>binimetinib MEKTOVI®</p> <p>Boîte de 84 comprimés sous plaquettes thermosoudées. Comprimé jaune à jaune foncé non sécable dosé à 15 mg portant un « A » stylisé et l'inscription « 15 ». (2572,67 € TTC)</p>
	<p>encorafenib BRAFTOVI®</p> <p>Deux présentations disponibles, sous plaquettes thermosoudées sous forme de boîtes de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28 gélules de couleur chair et orange dosées à 50 mg (613,24 € TTC) portant un « A » stylisé et l'inscription « LGX 50mg » - 42 gélules de couleur chair et blanche dosées à 75 mg (1 339,95€ TTC) portant un « A » stylisé et l'inscription « LGX 75mg »

POSOLOGIE

La posologie standard recommandée de cette association est de :

- 45 mg de binimetinib (soit **3 comprimés**) **deux fois par jour** par voie orale à environ 12h d'intervalle,
- 450 mg d'encorafenib (soit **6 gélules de 75 mg**) **une fois par jour** par voie orale

Le traitement sera continué jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. La prise en charge des effets indésirables ou d'une insuffisance hépatique légère peut nécessiter des adaptations posologiques spécifiques - voir § 4.2 des RCP^{1,2}.

Cette association est à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou hépatique modérée, et déconseillée en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère.

INTERACTIONS^{1,2,3}

La liste complète des médicaments pris par le patient, même sans ordonnance est à considérer.

Binimetinib MEKTOVI®

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction
Précaution d'emploi	Inducteurs de l'UGT1A1 (rifampicine, phénobarbital...)	⇒ √ possible des concentrations plasmatiques du binimetinib (inefficacité)
	Inhibiteurs de l'UGT1A1 (indinavir, atazanavir, sorafénib)	⇒ √ concentrations plasmatiques du binimetinib (toxicité)
	inducteurs du CYP1A2 (carbamazépine, rifampicine..) et de la P-gp (millepertuis, phénytoïne, ...)	⇒ √ possible des concentrations plasmatiques du binimetinib (inefficacité).
A prendre en compte	Substrats sensibles du CYP 1A2 : (theophylline, duloxetine)	⇒ Effet inducteur du binimetinib pouvant diminuer les concentrations de ces médicaments (inefficacité)
	Substrats de l'OAT3 (pravastatine, ciprofloxacine)	⇒ Effet inhibiteur du binimetinib pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (toxicité)

Encorafenib BRAFTOVI®

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'IM
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 ritonavir, itraconazole, posaconazole, kétoconazole clarithromycine, télichromycine, jus de pamplemousse	⇒ ↗ concentration plasmatique d'encorafenib (toxicité) ⇒ Surveillance si association inévitable
Précaution d'emploi	Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 : amiodarone, erythromycine, fluconazole, diltiazem, amprénavir, imatinib	⇒ ↗ concentration plasmatique d'encorafenib possible (toxicité) ⇒ Surveillance attentive
	Inducteurs du CYP3A4 carbamazépine, rifampicine, millepertuis , phénytoïne, alcool en prise chronique, tabac, corticoïdes à fortes doses	⇒ ↘ possible des concentrations plasmatiques de l'encorafenib (inefficacité)
	Substrats du CYP3A4: en particulier les contraceptifs hormonaux	⇒ Effet inducteur et inhibiteur de l'encorafenib : inefficacité ou toxicité des médicaments associés ⇒ Vigilance sur le risque de perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux
	Substrats de l'UGT1A1 : raltegravir, atorvastatine, dolutegravir	⇒ Effet inhibiteur de l'encorafenib pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (toxicité)
A prendre en compte	Substrats des transporteurs rénaux OAT1/3 et OCT2 (furosémide, pénicilline, ...), ou hépatiques OATP1B1/ 3 et OCT1 (atorvastatine, bosentan, ...), de la BCRP* (méthotrexate, rosuvastatine, ...) et de la P-gp* (pozaconazole, ...)	⇒ Effet inhibiteur de l'encorafenib sur les transporteurs pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (toxicité)
	+ Tisanes ou phytothérapie	⇒ Vérification au cas par cas recommandée à l'aide des bases de données disponibles ; n'hésitez pas à nous contacter si besoin

*BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; P-gp : glycoprotéine-P

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Anémie	NFS mensuelle, surveillance clinique (essoufflement, pâleur).	Bilan étiologique et traitement correctif si nécessaire et selon recommandations.
Céphalées, fatigue	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Atteinte oculaire (uvéïte, iritis, décollement ou occlusion veineuse rétinienne)	Surveillance ophtalmologique initiale en cas d'antécédent. A renouveler en cas de signes cliniques.	Prévenir le médecin dès le signalement d'un trouble de la vision (diminution du champ de vision, perte de la vue même partielle, vision trouble).
Nausées et vomissements⁴	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne 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.
Diarrhée⁴, colite	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. +/- traitement préventif anti-diarrhéique. Surveillance particulière (patients >80 ans).	Traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale (2L / jour) si besoin. Adaptation de traitement après avis spécialiste. En cas de fièvre associée ou présence de sang dans les selles : arrêt immédiat du traitement et avis spécialiste requis.
Réactions cutanées⁴ (Xérose, syndrome mains-pieds, toxidermie photosensibilité)	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil.	Crème hydratante en cas de sécheresse, prurit Protection solaire efficace en cas d'exposition
Arthralgies, myalgies	A conseiller : boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs, efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol si toléré. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6. Contrôle des CPK en cas de myalgie
Rhabdomyolyse (liée au binimetinib)	Surveillance mensuelle de la créatinine phosphokinase (CPK), s'assurer de la bonne hydratation du patient.	Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement si symptomatique (avis spécialiste requis).









Pour une information complète, se reporter au : ^{1,2}RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit [BRAFTOVI®](#) et [MEKTOVI®](#)), ³Répertoire des spécialités pharmaceutiques consulté en janvier 2020. ⁴Fiches d'«Aide à la prise en charge des effets indésirables chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Atteinte cardio-vasculaire (HTA*, hémorragie, DVG*, TVP*, allongement QTc)	Bilan cardiologique avant instauration du traitement, ECG, ionogramme, tension artérielle (TA), FEVG. Surveillance FEVG à 1 mois, puis tous les 3 mois. Surveillance régulière de la TA et des signes hémorragiques.	Consulter le médecin généraliste en cas de TA régulièrement élevée : traitement antihypertenseur si nécessaire +/- adaptation posologique. Risque hémorragique majoré par les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Selon gravité : réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement (avis spécialiste requis).
Tumeurs cutanées et muqueuses (orales et anales)	Examen clinique dermatologique régulier pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	Signaler l'apparition de toute nouvelle lésion cutanée ou évolutive pour avis dermatologique
Anomalies biologiques (hépatiques, pancréatiques ou rénales)	Surveillance biologique (GGT, transaminases, bilirubine totale, créatininémie) au moins une fois par mois pendant 6 mois puis selon la clinique.	Selon le grade, réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement (avis spécialiste requis).
Pneumopathie (liée au binimetinib)	Surveillance clinique et radiologique en cas de symptômes (toux, dyspnée).	En cas de pneumopathie interstitielle diffuse ou inflammatoire : réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement (avis spécialiste requis).

*HTA : hypertension artérielle, DVG : dysfonction ventriculaire gauche, TVP : thrombose veineuse profonde

D'autres EI à titre de fièvre, d'alopécie, de vertiges, de neuropathies, dysgueusie ou parésie faciale peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS (cf Fiche « patient »)

	⇒ MEKTOVI® (binimetinib) : comprimés à avaler quotidiennement en deux prises par jour ⇒ BRAFTOVI® (encorafenib) : gélules à avaler quotidiennement en une seule prise par jour
	Prise au cours ou en dehors du repas chaque jour à la <u>même heure</u> et toujours au <u>même moment par rapport au repas</u> . Les comprimés ne doivent pas être mâchés, broyés, écrasés ou coupés ; les gélules ni ouvertes, ni mâchées.
	Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur : ⇒ En cas d'interruption temporaire de MEKTOVI® (binimetinib) : réduire la dose de BRAFTOVI® à 300mg une fois par jour, le temps de l'interruption. ⇒ En cas d'interruption temporaire de BRAFTOVI® (encorafenib) : interrompre MEKTOVI® ⇒ En cas d'arrêt définitif de l'un des deux traitements, l'autre doit également être arrêté définitivement.
	En cas d'oubli d'une prise : - depuis moins de 6 heures : prendre la dose de binimetinib MEKTOVI® et poursuivre le traitement habituellement - depuis moins de 12 heures : prendre la dose d'encorafenib BRAFTOVI® et poursuivre le traitement habituellement Sinon, ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Demander au patient de le noter dans son carnet de suivi ⁴ .
	Risque d'interaction avec d'autres médicaments, compléments alimentaires, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) : demander au patient ce qu'il prend ou souhaite prendre, lui conseiller de demandeur l'avis du médecin et/ou du pharmacien .
	L'association est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. Une contraception hormonale doit être associée à une contraception à effet barrière (préservatif, stérilet) pendant le traitement et poursuivie au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
	MEKTOVI® (binimetinib) contient du lactose : contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).
	<u>A éviter</u> : Exposition prolongée au soleil. <u>A conseiller</u> : protection en cas d'exposition.
	Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés à la poubelle. Le patient peut rapporter les comprimés restants au pharmacien .
	A conserver à une température inférieure à 30°C, dans l'emballage d'origine et hors de portée des enfants.
	Contactez rapidement le médecin en cas de : - Signes hémorragiques (hématurie, rectorragie) - Toxidermie sévère - Troubles de la vision ou atteinte oculaire - Fièvre, toux, œdème des membres - Douleurs abdominales, anomalie du bilan hépatique, pancréatique, rénal

Pour une information complète, se reporter au : ^{1,2}RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit BRAFTOVI® et MEKTOVI®),

³Répertoire des spécialités pharmaceutiques consulté en janvier 2020. ⁴Fiches d'«Aide à la prise en charge des effets indésirables chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr.