



MEK
1 et 2



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATION AMM ¹

- Thérapie ciblée : **inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK 1 et 2** bloquant la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK est activée
- Indication : traitement des **neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables** liés à la neurofibromatose de type 1 chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, en monothérapie

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Deux dosages existent, chacun en flacon de 60 gélules avec sécurité enfant.

- Gélule dosée à **10 mg**, de couleur blanche, avec l'inscription « SEL 10 » en noir
- Gélule dosée à **25 mg**, de couleur bleue, avec l'inscription « SEL 25 » en noir

- Conservation à température ambiante, dans le flacon d'origine soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité et de la lumière
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en pédiatrie, dermatologie, neurologie, oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Dose recommandée : 25 mg/m² de surface corporelle **par prise** (arrondie au palier de 5 mg ou 10 mg le plus proche), **2 prises/jour** (dose maximale par prise de 50 mg) ; traitement en continu (poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable)

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP - tableau 2) : une interruption du traitement doit être envisagée en cas d'effet indésirable de **grade ≥ 2 intolérable**, jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1, avec réduction d'un niveau de dose à la reprise.



- IR : aucun ajustement posologique



- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée** : réduire la dose de départ à 20 mg/m²/prise, 2 prises/jour
- IH **sévère** : contre-indication

Modalités de prise : 2 prises/jour (à 12h d'intervalle)
à heure fixe, avec ou sans nourriture

Gélules à avaler entières avec un verre d'eau

- En cas d'oubli d'une prise de moins de 6h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. **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 le doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fraction d'éjection ventriculaire gauche	◆ Surveillance avant le début du traitement (FEVG > limite inférieure de la normale (LIN) avant instauration) + tous les 3 mois durant le traitement (ou plus souvent selon tableau clinique). Si réduction asymptomatique de la FEVG de ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale avec atteinte d'une valeur < à la LIN : interrompre le sélumétinib jusqu'à résolution, puis réduire le sélumétinib d'un niveau de dose à la reprise du traitement (§ 4.2 RCP/Tableau 2). Si réduction symptomatique de la FEVG ou réduction de grade ≥ 3 : arrêter le sélumétinib et consulter un cardiologue.
◆ Fonction hépatique (ALAT, ASAT)	◆ Bilan hépatique avant le début du traitement et au moins une fois par mois pendant les 6 premiers mois du traitement puis selon tableau clinique
◆ Examen ophtalmologique	◆ Avant instauration du traitement et à chaque trouble visuel. Examen toutes les 3 semaines en cas de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou de rétinopathie séreuse centrale sans diminution de l'acuité visuelle. Arrêt définitif du traitement en cas d'occlusion veineuse rétinienne.
◆ Evaluation de la coagulation (TP et INR)	◆ Evaluation plus fréquente en cas de traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (risque de saignement majoré avec la vitamine E contenue dans les gélules)
◆ Contraception ◆ Grossesse/ ◆ Allaitement	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (contraception barrière en plus des contraceptifs hormonaux) pendant le traitement et durant les 7 jours qui suivent la dernière prise. ◆ Traitement non recommandé pendant la grossesse ; le cas échéant, interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Millepertuis	↘ Concentration (C°) plasmatique du sélumétinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inducteurs du CYP3A4 Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...	↘ C° plasmatique du sélumétinib (inefficacité)
	Inhibiteurs du CYP3A4 Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, kétoconazole, pamplemousse, réglisse...	↗ C° plasmatique du sélumétinib (toxicité) → si la co-administration ne peut être évitée, surveiller attentivement les patients pour détecter d'éventuels événements indésirables et réduire la dose de sélumétinib :
	Inhibiteurs du CYP2C19 Fluoxétine, oméprazole, ticlopidine...	- si la posologie est de 25 mg/m ² /prise, 2 prises/jour : réduire la dose à 20 mg/m ² /prise, 2 prises/jour - si la posologie est de 20 mg/m ² /prise, 2 prises/jour : réduire la dose à 15 mg/m ² /prise, 2 prises/jour
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)



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	Prévention et conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). 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 diarrhée ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) + 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 vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j, diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir fiche patient). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (Hb 8-10 g/dL).
Affections oculaires	
Vision trouble	Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (symptomatique ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Affections vasculaires	
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandation 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).
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Œdème périphérique	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (écart maximal > 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des plis cutanés ; modification franche du contour anatomique habituel ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Investigations	
Augmentation ALAT/ASAT	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (asymptomatique avec ALAT/ASAT > 3,0 - 5,0 x LSN ; > 3 x LSN avec apparition d'une aggravation de la fatigue, de nausées, vomissements, douleur du quadrant supérieur droit, fièvre, rash, ou éosinophilie).



D'autres EI peuvent survenir : dermatite acnéiforme, dyspnée, fièvre, péronyxis, rash, troubles pileux, ↘ de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, ↗ CPK ... (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