



MEK  
1 et 2

## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATION AMM <sup>1</sup>

- 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 <sup>1</sup>

- 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 <sup>2</sup>

- 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 <sup>1</sup>

**Dose recommandée** : **25 mg/m<sup>2</sup>** 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/m<sup>2</sup>/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 suivi<sup>4</sup>.
- 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 suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

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



**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
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit</b> ).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) + surveillance (NFS, fièvre). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>≥ 3-5 vomissements/j, diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ).
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 <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide</b> ).
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir fiche patient). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>Hb 8-10 g/dL</b> ).
<b>Affections oculaires</b>	
Vision trouble	Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>symptomatique ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ).
<b>Affections vasculaires</b>	
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandation en vigueur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥24h</b> ).
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ).
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> ( <b>écart maximal &gt; 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</b> ).
<b>Investigations</b>	
Augmentation ALAT/ASAT	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>asymptomatique avec ALAT/ASAT &gt; 3,0 - 5,0 x LSN ; &gt; 3 x LSN avec apparition d'une aggravation de la fatigue, de nausées, vomissements, douleur du quadrant supérieur droit, fièvre, rash, ou éosinophilie</b> ).



D'autres EI peuvent survenir : dermatite acnéiforme, dyspnée, fièvre, périonyxis, 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**