

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMEKINIST^{MD}

Comprimés de tramétinib

0,5 mg, 1,0 mg et 2,0 mg

Inhibiteur de protéine kinase

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard,
Dorval, Québec H9S 1A9

Date de révision :
14 décembre 2016

Numéro de contrôle : 197849

MEKINIST et TAFINLAR sont des marques déposées.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|--------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA | |
| SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 23 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 26 |
| SURDOSAGE | 31 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 32 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 36 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 36 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 37 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 37 |
| ESSAIS CLINIQUES | 38 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 47 |
| PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ..... | 47 |
| TOXICOLOGIE | 48 |
| RÉFÉRENCES | 52 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 53 |

PrMEKINIST^{MD}

Comprimés de tramétinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|------------------------------|--------------------------------------|--|
| Orale | Comprimés à 0,5 mg, 1,0 mg et 2,0 mg | Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en monothérapie, ou en association avec le dabrafénib, pour le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

La mutation V600 du gène *BRAF* doit être détectée au moyen d'un test validé.

Peu de données cliniques étayent l'efficacité de MEKINIST en monothérapie chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF*, et ceux-ci ont été moins nombreux à répondre au traitement que les porteurs de la mutation V600E (voir la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES). On ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST en présence d'autres mutations V600 moins courantes du gène *BRAF*.

MEKINIST ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène *BRAF* aberrant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES).

Aucune étude clinique n'a comparé MEKINIST en monothérapie à un inhibiteur du gène *BRAF* auprès de patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

L'association de MEKINIST et du dabrafénib n'est pas recommandée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur par un inhibiteur du gène

BRAF en raison de son efficacité limitée chez les patients dont les tumeurs ont évolué durant l'emploi du dabrafénib en monothérapie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, consulter aussi la monographie de TAFINLAR^{MD}.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité de MEKINIST entre les patients âgés d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes. Toutefois, les réductions de doses, de même que les arrêts temporaires et définitifs du traitement par MEKINIST, ont été plus fréquents chez les patients âgés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Lors d'études de toxicologie effectuées sur des rats, on a observé un épaississement du cartilage de conjugaison ainsi qu'une dégénération/nécrose épiphysaire des os longs ; l'importance de ces manifestations dépendait de la dose administrée (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

MEKINIST est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité au tramétinib ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, **consulter également la monographie de TAFINLAR** pour connaître les mises en garde et les précautions importantes associées au dabrafénib concernant des tumeurs secondaires, des états fébriles non infectieux, de la baisse d'efficacité des contraceptifs oraux, des anomalies valvulaires, de l'allongement de l'intervalle QTc, de l'hyperglycémie, de la pancréatite, de l'uvéite, des effets sur la fertilité masculine, de l'insuffisance rénale, de la tératogénicité et de l'emploi du dabrafénib chez l'enfant, la personne âgée, le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère et le patient atteint d'insuffisance rénale sévère.

Mises en garde et précautions importantes

Les comprimés MEKINIST doivent être prescrits par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents antinéoplasiques.

Les effets indésirables importants énumérés ci-dessous sont survenus pendant les essais cliniques sur MEKINIST.

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir la section Système cardiovasculaire ci-dessous)
- Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et occlusion veineuse rétinienne (voir la section Ophtalmologie ci-dessous)
- Pneumopathie interstitielle (voir la section Appareil respiratoire ci-dessous)
- Manifestations de toxicité cutanée, dont des cas graves (voir la section Peau ci-dessous)
- Thromboembolie veineuse (voir la section Système cardiovasculaire ci-dessous)
- Hémorragies graves (voir la section Fonction hématologique ci-dessous)

En plus des manifestations susmentionnées, les effets indésirables importants énumérés ci-dessous sont survenus pendant les essais cliniques sur MEKINIST administré en association avec le dabrafénib :

- États fébriles non infectieux (voir la section Généralités ci-dessous et la monographie de TAFINLAR)

Généralités

Il faut confirmer la présence de la mutation V600 du gène *BRAF* dans une biopsie tumorale au moyen d'un test validé pour sélectionner les bons candidats au traitement par MEKINIST.

Aucune étude clinique n'a comparé MEKINIST en monothérapie à un inhibiteur du gène *BRAF* auprès de porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*. Cela dit, les taux de réponse globale étaient plus faibles chez les patients traités par MEKINIST que chez ceux qui recevaient un inhibiteur du gène *BRAF*.

Traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF* : L'emploi de MEKINIST en monothérapie s'est révélé inefficace chez les porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène *BRAF* aberrant (voir la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES). MEKINIST ne doit pas être utilisé en monothérapie chez ces patients.

L'association de MEKINIST et du dabrafénib a entraîné une activité clinique limitée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant l'emploi du dabrafénib en monothérapie et elle n'est pas recommandée chez les patients dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF*. Des 43 patients d'une étude de phase

I/II qui sont passés du dabrafénib en monothérapie au dabrafénib en association avec MEKINIST après l'évolution de leur tumeur, seulement 9 % (IC à 95 % de 2,6 à 22,1) affichaient une réponse globale, et la médiane de la SSP était de 3,6 mois (IC à 95 % de 1,8 à 3,9).

Pyrexie et états fébriles non infectieux graves : La fréquence et la gravité des cas de fièvre liés à l'emploi du dabrafénib augmentent quand cet agent est associé à MEKINIST. Consulter la monographie de TAFINLAR pour obtenir plus de détails sur ces manifestations. Le Tableau 5 (section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) expose les recommandations de modification de la posologie de MEKINIST en cas d'effets indésirables fébriles non infectieux graves survenant durant le traitement d'association.

Métastases cérébrales : L'innocuité et l'efficacité de l'association de MEKINIST et de dabrafénib n'ont pas été évaluées chez les patients porteurs d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* ayant métastasé au cerveau. Trois patients chez qui des métastases cérébrales sont apparues pendant leur traitement par l'association de MEKINIST et de dabrafénib dans le cadre d'essais de phase III ont présenté des hémorragies cérébrales mortelles (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique).

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a porté sur le pouvoir cancérogène du tramétinib.

Le tramétinib s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique à la suite d'une batterie de tests standards menés *in vitro* et *in vivo* chez le rat (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE).

Des tumeurs secondaires sont apparues chez des patients qui recevaient du dabrafénib, notamment en association avec MEKINIST.

Système cardiovasculaire

Dysfonctionnement ventriculaire gauche : On rapporte que MEKINIST réduit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients qui présentaient une anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été exclus des essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST à la dose recommandée.

Lors de l'étude clinique à répartition aléatoire menée auprès de porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable, on a observé des effets indésirables d'ordre cardiaque (dont réduction de la FEVG, dysfonctionnement ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque) chez 8 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie ; aucun des sujets sous chimiothérapie n'a présenté de telles manifestations. Pendant les études cliniques comportant l'emploi de MEKINIST en monothérapie, le délai médian avant l'apparition d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche et la baisse de la FEVG a été de 58,5 jours (extrêmes : 16 et 526). L'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement ventriculaire gauche ou la baisse de la FEVG ont mené à la suspension du traitement et à une réduction

de la dose chez 5 et 3 % des patients, respectivement. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez 2 % des patients en raison d'effets indésirables d'origine cardiaque.

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été rapportées chez 6 % (12/209) des patients qui recevaient le traitement d'association. Les manifestations cardiaques ont mené à l'abandon temporaire des deux médicaments à l'étude chez 5 % (10/209) des patients recevant l'association médicamenteuse, puis à la réduction de la dose de MEKINIST chez 2 de ces patients. Les effets de la baisse de la FEVG ont entraîné l'abandon définitif du traitement par 3 patients (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Le délai médian avant l'apparition de la première manifestation de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque ou de baisse de la FEVG durant l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib a été de 157 jours (extrêmes : 28 et 758 jours).

On doit évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement par MEKINIST chez tous les patients ; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des huit premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, si l'état clinique le justifie. L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les patients qui présentent d'emblée une baisse de la FEVG. Les modifications posologiques à apporter advenant une réduction de la FEVG ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche sont énoncées au Tableau 5 (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'administration de MEKINIST doit être cessée définitivement si le dysfonctionnement ventriculaire gauche persiste quatre semaines après l'interruption du traitement ou atteint un grade ≥ 3 (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques). MEKINIST doit être employé avec prudence en présence d'affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche.

Thromboembolie veineuse : Des cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) peuvent survenir au cours du traitement par MEKINIST. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients recevant MEKINIST en monothérapie (n = 329), des cas de TVP et d'EP ont été signalés chez 3 (1 %) et 12 (4 %) patients, respectivement.

Des cas mortels de thromboembolie veineuse sont survenus chez des patients ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib. Dans le cadre d'une étude de phase I/II, des TVP et des EP se sont produites chez 6 % (12/204) des patients recevant le traitement d'association ; deux d'entre elles ont causé la mort (1 %). Dans le cadre de l'étude de phase III portant sur l'association, des cas de TVP ou d'EP sont survenus chez 3 % (6/209) des patients qui recevaient le traitement d'association.

Les patients qui présentent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, tels que l'essoufflement, la douleur thoracique et l'enflure des bras ou des jambes, doivent consulter un professionnel de la santé sans tarder.

Électrocardiographie : MEKINIST a été associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR au cours d'une étude de phase I. Lors d'une étude évaluant les paramètres électrocardiographiques, l'analyse des données recueillies par moniteur Holter a révélé un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR significatif sur le plan statistique après l'administration de MEKINIST comparativement au placebo (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets cardiovasculaires). Ainsi, la prudence s'impose chez les patients qui ont des troubles de la conduction (par ex., bloc auriculoventriculaire du 1^{er}, du 2^e ou du 3^e degré) ou des antécédents de syncope d'étiologie inconnue. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi concomitant de MEKINIST et de médicaments qui allongent l'intervalle PR, mais il doit se faire avec prudence (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hypertension : Des cas d'élévation de la tension artérielle ont été signalés en association avec MEKINIST chez des patients présentant ou non une hypertension préexistante. Lors d'un examen rétrospectif des chiffres tensionnels mesurés toutes les 3 semaines dans l'étude clinique à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique, on a observé une hausse significative sur le plan statistique de la tension systolique moyenne et de la tension diastolique moyenne dans le groupe recevant MEKINIST en monothérapie comparativement au groupe sous chimiothérapie aux semaines 3 et 6, et une hausse de la tension diastolique à la semaine 9 après l'instauration des traitements. Après correction pour tenir compte du traitement de comparaison, la hausse moyenne de la tension systolique s'établissait à 5 mm Hg et celle de la tension diastolique, à 4 mm Hg. Dans cette étude à répartition aléatoire, l'hypertension a été rapportée comme manifestation indésirable chez 35 patients (17 %), dont 28 (13 %) présentaient une hypertension de grade 3.

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie, l'hypertension a été rapportée parmi les manifestations indésirables chez 52 patients (25 %) qui recevaient le traitement d'association. Il s'agissait d'hypertension de grade 3 chez 12 (6 %) de ces patients.

Il convient de surveiller la tension artérielle durant le traitement par MEKINIST, et de la maîtriser le cas échéant à l'aide d'un traitement standard (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

Troubles gastro-intestinaux

Colite et perforation gastro-intestinale : Des cas de colite et de perforation gastro-intestinale, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients qui prenaient MEKINIST (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de perforation gastro-intestinale, y compris des antécédents de diverticulite, des métastases dans les voies digestives et l'utilisation concomitante de médicaments associés à un risque reconnu de perforation gastro-intestinale.

Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes évoquant une colite et une perforation gastro-intestinale.

Fonction hématologique

Hémorragie : Des manifestations hémorragiques, y compris des hémorragies abondantes (saignement symptomatique dans une partie du corps ou un organe important ou hémorragie intracrânienne mortelle), ont été rapportées chez des patients qui recevaient MEKINIST.

Globalement, des manifestations hémorragiques (de tous grades) ont été rapportées chez 22 % (73/329) des patients qui recevaient MEKINIST en monothérapie dans le cadre de toutes les études cliniques. Les hémorragies graves de siège intracrânien ou gastrique ont touché 0,6 % (2/329) des patients.

Dans le cadre d'une étude de phase I/II, des manifestations hémorragiques (tous grades) ont été signalées chez 31 % (17/55) des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib. Des hémorragies intracrâniennes sont survenues chez 5 % (3/55) des patients traités par l'association, et elles ont été mortelles chez 4 % (2/55) d'entre eux. Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 7 % (4/55) des patients traités par l'association, et aucune n'a été mortelle. Dans une étude de phase III, des manifestations hémorragiques (de tous grades) ont été signalées chez 19 % (40/209) des patients recevant le traitement d'association, et les hémorragies intracrâniennes ont été mortelles chez 1 % (3/209) des patients. Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 6 % (12/209) des patients du groupe traité par l'association, et aucune n'a été mortelle.

Dans le cadre des essais de phase III, 6 patients (1 %) prenant MEKINIST en association avec le dabrafénib ont subi une hémorragie cérébrale mortelle, y compris 2 patients qui prenaient des anticoagulants et 3 patients qui avaient développé des métastases cérébrales. Le risque d'hémorragie grave chez les patients ayant des métastases cérébrales instables et/ou symptomatiques ou un faible nombre de plaquettes (< 75 000) n'a pas été établi étant donné que les patients ayant de telles affections ont été exclus des essais cliniques. Le risque d'hémorragie pourrait être augmenté chez les patients qui prennent des antiplaquettaires ou des anticoagulants, ou qui développent des métastases cérébrales en cours de traitement. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités selon leur état clinique.

Des hémorragies cérébrales (y compris des cas mortels) associées à la prise de MEKINIST en association avec le dabrafénib ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit.

Neutropénie : Des cas de neutropénie, y compris des cas de grade 3 ou 4 (4 %, 9/209), ont été liés à l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Chez les patients qui reçoivent cette association médicamenteuse, un hémogramme doit être effectué au début du traitement, puis à intervalles réguliers durant celui-ci (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

Fonction hépatique

Hépatotoxicité : Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Dans l'étude de phase III portant sur cette association, des effets indésirables hépatiques ont touché 19 % (39/209) des patients qui recevaient le traitement d'association ; chez 7 % des patients recevant l'association, il s'agissait d'effets de grade 3. Dans le groupe traité par l'association, les effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose étaient causés par MEKINIST chez 4 patients (2 %) et par le dabrafénib chez 3 patients (1 %); les effets indésirables ayant entraîné une suspension du traitement étaient causés par MEKINIST chez 9 patients (4 %) et par le dabrafénib chez 8 patients (4 %); les effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement étaient causés par MEKINIST chez 1 patient (< 1 %) et par le dabrafénib chez 2 patients (< 1 %). Deux patients qui recevaient l'association ont abandonné définitivement le dabrafénib ou MEKINIST et le dabrafénib en raison de la hausse des taux des enzymes hépatiques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Appareil locomoteur

Rhabdomyolyse : Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Bon nombre de ces cas étaient graves et ont entraîné l'hospitalisation et la suspension ou l'abandon du traitement par MEKINIST.

En présence de signes et de symptômes de rhabdomyolyse, il convient d'assurer une évaluation clinique appropriée et le traitement qui s'impose. L'emploi de MEKINIST doit être suspendu jusqu'à la disparition de la rhabdomyolyse. Si on prévoit de reprendre le traitement, il faut en peser avec soin les bienfaits et les risques, et envisager de le reprendre à dose réduite.

Fonction ophtalmologique

Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien : Un décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) peut se produire pendant le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Durant des essais cliniques de phase III ayant porté sur MEKINIST employé en monothérapie ou en association avec le dabrafénib, des cas de décollement de l'EPR ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Souvent, l'atteinte était bilatérale et multifocale, touchait la région maculaire et s'accompagnait de symptômes comme la vision trouble et une baisse de l'acuité visuelle. Des anomalies à la tomographie par cohérence optique peuvent persister pendant plus de 1 mois. Chez certains patients qui avaient déjà présenté un décollement de l'EPR de grade ≥ 2 , cet effet est réapparu avec la reprise du traitement par MEKINIST à dose réduite.

Au cours de l'étude clinique de phase III portant sur l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib, on a rapporté 1 cas d'EPR (0,5 %) durant le traitement d'association.

Le patient qui se plaint du moindre trouble de la vue durant le traitement par MEKINIST doit être soumis à un examen ophtalmologique dont les résultats devront être comparés aux valeurs initiales, si elles sont connues. Si celui-ci permet de diagnostiquer un décollement de l'EPR, il convient de suspendre le traitement par MEKINIST. Un examen de suivi doit être réalisé dans les 3 semaines. S'il confirme que le décollement de l'EPR s'est résorbé, l'administration de MEKINIST peut être reprise à une dose réduite. Si le décollement réapparaît ou s'il ne s'atténue pas (ne retourne pas au grade 0 ou 1) en l'espace de 3 semaines, le traitement par MEKINIST doit être abandonné définitivement.

Occlusion veineuse rétinienne : Des cas d'occlusion veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par MEKINIST (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Pendant les essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie, la fréquence globale d'occlusion veineuse rétinienne s'est chiffrée à 0,2 %. L'occlusion veineuse rétinienne peut mener à l'œdème maculaire, à une perte aiguë et évolutive de la vue, à la néovascularisation ou au glaucome. L'occlusion veineuse rétinienne survenant pendant le traitement par MEKINIST peut ne pas être complètement réversible. En présence d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie et de glaucome, le risque d'occlusion veineuse rétinienne est accru. MEKINIST n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion veineuse rétinienne. En cas d'occlusion veineuse rétinienne, le traitement par MEKINIST doit être abandonné définitivement.

Uvéite : La gravité des cas d'uvéite (y compris l'iridocyclite) liés à l'emploi du dabrafénib augmente quand cet agent est associé à MEKINIST.

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle : Lors de l'étude clinique menée auprès de porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable, 2,8 % des patients sous MEKINIST (n = 211) ont signalé une pneumopathie inflammatoire ou interstitielle, alors qu'aucun cas de pneumopathie n'a été relevé chez les sujets sous chimiothérapie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Les 6 cas rapportés étaient tous graves (l'un a été d'issue fatale) et ont tous mené à l'arrêt définitif du traitement par MEKINIST.

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie, moins de 1 % (2/209) des patients qui recevaient le traitement d'association ont présenté une pneumopathie inflammatoire. Un de ces cas était grave (grade 2). La pneumopathie a cédé après la suspension du traitement, qui a ensuite été repris à doses réduites (MEKINIST et dabrafénib).

La survenue d'une pneumopathie inflammatoire commande l'interruption permanente du traitement par MEKINIST (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION,

Tableau 5).

Fonction sexuelle/reproduction

Infertilité : Les effets de MEKINIST sur la fertilité humaine ne sont pas documentés. Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal. Dans une étude portant sur les effets toxiques de doses répétées, des effets indésirables touchant les organes reproducteurs de rates ont été observés lors de l'exposition à des doses inférieures aux doses thérapeutiques. On n'a pas noté d'effet sur les organes reproducteurs mâles. Cela dit, aux doses tolérées par les animaux, l'exposition générale était plus faible que celle qu'on obtient avec la dose thérapeutique recommandée (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). MEKINIST pourrait nuire à la fertilité des hommes et des femmes.

Peau

Manifestations de toxicité cutanée : Durant les études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie, 87 % des patients ont présenté des manifestations de toxicité cutanée (de tous les grades) et 12 % des manifestations sévères. Elles prenaient entre autres la forme d'éruption, de dermatite acnéiforme et d'érythrodysesthésie palmoplantaire (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les manifestations de toxicité cutanée ont commandé l'interruption du traitement et une réduction de la dose chez 12 % des patients.

De graves infections cutanées (dont dermatite, folliculite, paronychie, cellulite et ulcère cutané infectieux) ont également été signalées. Au cours de l'étude avec répartition aléatoire réalisée chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable, 6 % des patients traités par MEKINIST ont dû être hospitalisés et recevoir une antibiothérapie intraveineuse pour cause de troubles cutanés graves ou de surinfections, comparativement à aucun des sujets sous chimiothérapie.

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie, des manifestations de toxicité cutanées (de grade 1 ou 2 dans la plupart des cas) ont touché 48 % des patients qui recevaient le traitement d'association. Il s'agissait d'éruptions cutanées dans la plupart des cas. On n'a rapporté aucune manifestation de toxicité cutanée grave. Les manifestations de toxicité cutanée ont respectivement mené à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement chez 4 et 2 % des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Il convient de demeurer à l'affût de troubles et d'infections de la peau pendant le traitement par MEKINIST, pour suspendre celui-ci jusqu'à 3 semaines en cas de manifestations de toxicité cutanée de grade 2 intolérables ou de grade ≥ 3 . Il faut abandonner MEKINIST définitivement si les manifestations de toxicité cutanée ne s'atténuent pas au cours des 3 semaines de suspension du traitement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude bien conçue et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'usage de MEKINIST chez la femme enceinte. La toxicité de MEKINIST pour la fonction de reproduction a été mise au jour dans le cadre d'études sur des animaux. Chez des lapines dont l'exposition générale au tramétinib était inférieure à celle qu'on obtient avec la dose thérapeutique, on a observé des pertes post-implantation (y compris des fausses-couches) et des effets toxiques chez les fœtus (perte de poids et défauts d'ossification ; voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). On ne doit pas administrer MEKINIST à la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant les quatre mois suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST. Si MEKINIST est pris pendant la grossesse ou si une grossesse survient en cours de traitement, la patiente doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

Il faut avertir les femmes aptes à procréer qui reçoivent MEKINIST en association avec le dabrafénib que le dabrafénib peut nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux et leur conseiller de recourir à un autre moyen de contraception, comme une méthode barrière.

Mères qui allaitent : L'emploi de MEKINIST n'a fait l'objet d'aucune étude chez la mère qui allaite. On ne doit pas administrer MEKINIST à la femme qui allaite. On ignore si le tramétinib passe dans le lait maternel humain. Comme bon nombre de médicaments passent dans le lait maternel humain, on ne peut écarter cette possibilité et le risque possible pour le nourrisson. On doit donc choisir entre l'allaitement et l'administration de MEKINIST, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. MEKINIST pourrait affecter la croissance des os (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie dans le traitement du mélanome métastatique ou inopérable (n = 329), 67 (20 %) et 13 (4 %) des patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 75 ans, respectivement. Les abandons, de même que les interruptions du traitement et les réductions de doses, ont été plus fréquents chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Dans le cadre de l'étude clinique de phase III, MEKINIST a été administré en association avec le dabrafénib à 209 patients, dont 56 (27 %) avaient au moins 65 ans et 11 (5 %), au moins 75 ans. Les effets indésirables ayant mené à la réduction de la dose de MEKINIST ou de dabrafénib ont été plus fréquents chez les sujets d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes (respectivement 43 et 23 %), tout comme les effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement par MEKINIST ou le dabrafénib (66 et 53 %). Les effets indésirables graves ont aussi été plus fréquents chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (59 et 36 %). La fréquence de l'œdème périphérique était plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans dans le groupe traité par l'association (34 % et 16 %) et le groupe traité par la monothérapie (18 % et 5 %).

Il en était de même pour la diminution de l'appétit dans le groupe traité par l'association (21 % et 9 %) et le groupe traité par la monothérapie (15 % et 13 %).

Sexe : Chez les femmes de faible poids corporel, l'exposition générale au tramétinib a été plus grande que chez les hommes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Lors de l'étude clinique avec répartition aléatoire, les effets indésirables courants et les réactions de grade 3 ont été signalés plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Insuffisance rénale : On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance rénale. Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait une incidence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique du tramétinib compte tenu de la faible excrétion rénale du tramétinib.

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'effet notable sur la clairance du tramétinib pris par voie orale ni sur l'exposition générale à cet agent (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On ne dispose pas de données portant sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique : On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance hépatique.

À l'issue d'une analyse pharmacocinétique de population, on n'a pas observé d'écart significatif entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du tramétinib pris par voie orale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Surveillance et analyses de laboratoire

Il faut confirmer la présence de la mutation V600 du gène *BRAF* au moyen d'un test validé pour sélectionner les bons candidats au traitement par MEKINIST.

On doit évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement par MEKINIST chez tout patient ; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des huit premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, selon l'état clinique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il convient également de mesurer la tension artérielle avant d'amorcer le traitement par MEKINIST et de la surveiller pendant celui-ci (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Un examen complet de la vue doit être mené par un ophtalmologue juste avant le début du traitement, si cela est justifié sur le plan clinique. Le patient qui se plaint du moindre trouble de la vue durant le traitement par MEKINIST doit être soumis à un examen ophtalmologique dont les résultats devront être comparés aux valeurs initiales, si elles sont connues.

On doit rechercher la présence de troubles cutanés deux semaines après l'amorce du traitement par MEKINIST puis périodiquement par la suite, ou suivant l'état clinique.

Il faut surveiller étroitement l'apparition de saignements et de symptômes neurologiques durant l'emploi de MEKINIST.

Un hémogramme doit être réalisé avant la mise en route du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib et périodiquement durant le traitement.

Il convient d'évaluer la fonction hépatique environ toutes les 4 semaines pendant 6 mois après le début du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib. L'évaluation de la fonction hépatique peut ensuite être poursuivie selon la situation clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

L'innocuité de MEKINIST employé en monothérapie a été évaluée dans une population intégrée de 329 patients atteints de mélanome métastatique ou inopérable qui avaient reçu cet agent par voie orale à raison de 2 mg 1 fois par jour au cours d'essais cliniques où le traitement a été administré pendant une période médiane de 3,8 mois (extrêmes : 0,03 et 24,5).

Presque tous (> 99 %) les patients qui ont reçu MEKINIST en monothérapie ont signalé au moins 1 effet indésirable. Les effets indésirables observés le plus souvent (chez au moins 20 % des patients) ont inclus les suivants : éruptions cutanées, diarrhée, fatigue, œdème périphérique, nausées, dermatite acnéiforme et vomissements. Des effets indésirables graves sont survenus chez 22 % des patients sous MEKINIST ; les effets graves ayant touché ≥ 1 % des patients ont compris les suivants : cellulite, embolie pulmonaire, anémie, dyspnée, pneumopathie inflammatoire et vomissements.

Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement ont été signalés par 10 % des patients qui recevaient MEKINIST en monothérapie. Les effets indésirables ayant entraîné le plus grand nombre d'abandons définitifs étaient la réduction de la FEVG/le dysfonctionnement ventriculaire gauche, la pneumopathie inflammatoire et la hausse des taux d'alanine aminotransférase. Par ailleurs, on a dû réduire la dose ou interrompre le traitement à cause d'effets indésirables chez 26 et 36 % des patients, respectivement. Les effets indésirables ayant entraîné le plus grand nombre de réductions de la dose ou d'interruption du traitement ont compris les éruptions cutanées, la réduction de la FEVG/le

dysfonctionnement ventriculaire gauche, la dermatite acnéiforme, la diarrhée et l'œdème périphérique.

L'innocuité de MEKINIST employé en association avec le dabrafénib a été évaluée dans une étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (MEK115306) menée auprès d'une population de 209 patients atteints de mélanome avancé ou métastatique qui avait été incluse dans l'analyse d'innocuité. Dans le cadre de cette étude, environ 71 % des patients ont reçu le traitement associant MEKINIST et le dabrafénib pendant plus de 6 mois. Les durées médianes du traitement dans les groupes recevant le traitement d'association et le dabrafénib en monothérapie étaient respectivement de 11 et 8 mois.

Dans le cadre de l'étude MEK115306, un pourcentage plus élevé de patients recevant l'association (11 %) que de patients recevant le dabrafénib seul (7 %) ont eu des effets indésirables ayant provoqué l'arrêt définitif du traitement à l'étude. Le pourcentage de patients chez qui les effets indésirables ont entraîné une interruption de traitement ou une réduction de la dose était également plus élevé dans le groupe recevant l'association que dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie. Le traitement a été interrompu et la dose de médicament a été réduite chez 56 et 28 % respectivement des patients recevant l'association et chez 37 et 14 % des patients recevant le dabrafénib en monothérapie.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en clinique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

MEKINIST en monothérapie

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été observés au cours d'une étude ouverte et avec répartition aléatoire où des porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable ont reçu soit 2 mg de MEKINIST par voie orale une fois par jour, soit un schéma de chimiothérapie (1 000 mg/m² de dacarbazine ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines). L'analyse de l'innocuité a porté sur tous les patients qui avaient reçu au moins une dose des médicaments à l'étude. La durée médiane du traitement par MEKINIST a été de 4,8 mois (extrêmes : 0,3 et 16,3) et celle de la chimiothérapie, de 2,1 mois (extrêmes : 0,1 et 14,0).

Les effets indésirables ont entraîné l'abandon définitif du médicament à l'étude chez 12 % des patients traités par MEKINIST et 9 % des patients sous chimiothérapie. La fréquence des effets indésirables ayant justifié une réduction de la dose a été de 32 % sous MEKINIST et de 10 % sous chimiothérapie. La fréquence des effets indésirables ayant justifié la suspension ou l'interruption du traitement a été de 38 % sous MEKINIST et de 24 % sous chimiothérapie.

On a signalé la survenue d'effets indésirables mortels chez 1,9 % des patients sous MEKINIST (infarctus du myocarde, insuffisance hépatique et rénale, décès de cause inconnue) et chez 2 % des patients sous chimiothérapie (pneumonie, colite pseudomembraneuse). Deux patients ont succombé à des effets indésirables (ulcère cutané infectieux, pneumopathie inflammatoire) après être passés de la chimiothérapie à MEKINIST.

Parmi la population incluse dans l'analyse de l'innocuité, > 99 % des patients traités par MEKINIST et 93 % des patients soumis à une chimiothérapie ont signalé des effets indésirables. Pour la majorité des patients (97 % dans le groupe MEKINIST et 80 % dans le groupe chimiothérapie), les effets indésirables signalés étaient, de l'avis des investigateurs, liés au traitement. Parmi les effets indésirables courants, les éruptions cutanées, la diarrhée, l'œdème périphérique, la dermatite acnéiforme, la sécheresse de la peau, le prurit, la paronychie et l'hypertension étaient plus fréquents chez les patients traités par MEKINIST, alors que les nausées, les vomissements et la constipation étaient plus fréquents dans le groupe sous chimiothérapie. Les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients qui recevaient MEKINIST sont exposés au Tableau 1.

Tableau 1 Effets indésirables (%) survenus chez au moins 10 % des patients qui recevaient MEKINIST en monothérapie

| Effets indésirables (EI), par organe ou système/appareil et terme privilégié | MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211) | | Chimiothérapie ^b (N = 99) | |
|--|--|------------|---|------------|
| | Tous grades confondus ^a | Grades 3/4 | Tous grades confondus ^a | Grades 3/4 |
| Tous EI confondus | > 99 | 52 | 93 | 32 |
| Troubles gastro-intestinaux | 70 | 7 | 65 | 5 |
| Diarrhée | 44 | < 1 | 17 | 2 |
| Nausées | 22 | < 1 | 39 | 1 |
| Constipation | 16 | < 1 | 23 | 1 |
| Vomissements | 15 | 1 | 20 | 2 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | 64 | 9 | 55 | 6 |
| Fatigue | 29 | 4 | 28 | 3 |
| Œdème périphérique | 29 | < 1 | 3 | 0 |
| Infections et infestations | 42 | 7 | 21 | 1 |
| Paronychie | 11 | 0 | 1 | 0 |
| Folliculite | 10 | < 1 | 2 | 0 |
| Troubles cutanés et sous-cutanés | 92 | 13 | 36 | 0 |
| Éruption cutanée | 59 | 7 | 10 | 0 |
| Dermatite acnéiforme | 19 | < 1 | 2 | 0 |
| Alopécie | 18 | < 1 | 19 | 0 |
| Sécheresse de la peau | 13 | 0 | 1 | 0 |
| Prurit | 11 | 2 | 1 | 0 |
| Troubles vasculaires | 30 | 15 | 16 | 4 |
| Hypertension | 17 | 13 | 7 | 3 |
| Hémorragie | 13 | < 1 | 0 | 0 |
| Troubles du système nerveux | 33 | 4 | 38 | 3 |
| Céphalées | 14 | 1 | 15 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | 29 | 7 | 20 | 0 |
| Toux | 11 | 0 | 6 | 0 |
| Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques | 31 | 11 | 19 | 8 |
| Hausse du taux d'aspartate aminotransférase | 10 | 2 | 1 | 0 |

^a Version 4 de la terminologie commune des effets indésirables du National Cancer Institute

^b Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m² de dacarbazine ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées plus fréquemment chez les personnes âgées de 65 ans et plus que chez les plus jeunes : œdème périphérique, prurit, diminution de l'appétit, éruption pustuleuse, paresthésie, lymphome, douleur dans les membres, vision trouble, hausse du taux sanguin de créatine kinase, hausse du taux de lactate

déshydrogénase, érythème, œdème, syncope, perte de poids et œdème périorbitaire. Les patients âgés ont également signalé à une plus grande fréquence des effets indésirables de grade 3 (57 % vs 37 % des sujets plus jeunes), des effets indésirables graves (26 % vs 16 %), ainsi que des effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement (45 % vs 32 %), à une réduction de la dose (47 % vs 22 %) et à l'abandon définitif du traitement (21 % vs 6 %).

Les réactions indésirables suivantes ont été observées à une plus grande fréquence chez les femmes que chez les hommes : œdème périphérique, alopecie, vomissements, sécheresse de la peau, prurit, stomatite, xérostomie, douleur abdominale/douleur abdominale haute, épistaxis, inflammation des muqueuses, éruption pustuleuse, eczéma, érythrodysesthésie palmoplantaire et œdème périorbitaire.

Effets indésirables moins courants durant les essais cliniques (< 10 %) portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie

Les effets indésirables énumérés ci-dessous et survenus pendant le traitement lors des essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie à la dose recommandée (n = 329), ont été jugés d'importance clinique. Comme la liste collige les effets indésirables consignés lors de 3 essais cliniques distincts, certaines des réactions signalées à une fréquence > 10 % ne figurent pas au Tableau 1.

Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie (9 %), thrombocytopénie (2 %), neutropénie (2 %)

Troubles cardiaques : baisse de la fraction d'éjection (5 %), bradycardie (2 %), dysfonctionnement ventriculaire gauche (4 %), insuffisance cardiaque (< 1 %)

Troubles cardiovasculaires : embolie pulmonaire (4 %), thrombose veineuse profonde (1 %)

Troubles oculaires : vision trouble (6 %), œdème périorbitaire (3 %), sécheresse oculaire (3 %), atteinte visuelle (2 %), décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (< 1 %), œdème papillaire (< 1 %), décollement de la rétine (< 1 %), occlusion veineuse rétinienne (< 1 %)

Troubles digestifs : douleurs abdominales (13 %), xérostomie (10 %), stomatite (7 %), dysphagie (2 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pyrexie (12 %), inflammation des muqueuses (7 %), œdème facial (7 %), asthénie (5 %), mort subite (< 1 %)

Troubles hépatobiliaires : hausse du taux d'alanine aminotransférase (8 %), hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline (5 %) hépatite cytolytique (< 1 %), hausse de la bilirubinémie (< 1 %)

Troubles immunitaires : hypersensibilité (1 %), rejet de greffon cornéen (< 1 %)

Infections et infestations : cellulite (5 %), éruption pustuleuse (3 %), érysipèle (2 %), infection oculaire (2 %), infection fongique de la peau (< 1 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoalbuminémie (6 %), déshydratation (4 %)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie (10 %), dorsalgie (7 %), douleurs dans les membres (7 %), spasmes musculaires (5 %), enflure des articulations (2 %), hausse du taux sanguin de créatine kinase (2 %), rhabdomyolyse (< 1 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (8 %), dysgueusie (6 %), syncope (2 %)

Troubles des seins et de l'appareil reproducteur : œdème scrotal (< 1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux (11 %), dyspnée (11 %), épistaxis (8 %), embolie pulmonaire (4 %), pneumopathie inflammatoire (2 %), pneumopathie interstitielle (< 1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème (5 %), érythrodysesthésie palmoplantaire (4 %), gerçures (4 %), crevasses (3 %), dermatite (2 %), hyperkératose (1 %), ulcère cutané (1 %)

Troubles vasculaires : lymphœdème (7 %).

Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques

Le Tableau 2 dresse la liste des anomalies des résultats d'épreuves biochimiques survenues chez ≥ 1 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie lors de l'étude avec répartition aléatoire ayant porté sur le mélanome métastatique ou inopérable.

Tableau 2 Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques (%) survenues chez ≥ 1 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie

| Effets indésirables (termes privilégiés) | MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211) | | Chimiothérapie ^b (N = 99) | |
|--|---------------------------------------|---------------|---|---------------|
| | Tous grades confondus ^a | Grades 3 et 4 | Tous grades confondus ^a | Grades 3 et 4 |
| Hypoalbuminémie | 4 | 1 | 1 | 1 |
| Hypocalcémie | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Hyponatrémie | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Hausse du taux d'aspartate aminotransférase | 10 | 2 | 1 | 0 |
| Hausse du taux d'alanine aminotransférase | 9 | 3 | 3 | 0 |
| Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline | 6 | 1 | 1 | 0 |
| Hausse du taux sanguin de lactate déshydrogénase | 4 | < 1 | 0 | 0 |
| Hausse du taux sanguin de créatine kinase | 4 | 2 | 1 | 0 |
| Baisse de l'albuminémie | 2 | < 1 | 1 | 1 |
| Baisse de l'hémoglobininémie | 1 | < 1 | 1 | 0 |
| Baisse de la leucocytémie | 1 | 0 | 2 | 0 |

^a Version 4 de la terminologie commune des effets indésirables du National Cancer Institute

^b Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m² de dacarbazine ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines

MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les Tableau 3 et Tableau 4 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés durant l'étude de phase III visant à comparer l'emploi de MEKINIST à raison de 2 mg 1 fois par jour, en association avec le dabrafénib, à raison de 150 mg 2 fois par jour, à celui du dabrafénib en monothérapie (voir la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant au Tableau 3 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients traités par l'association.

Tableau 3 Effets indésirables (%) survenus chez au moins 10 % (tous grades confondus) ou au moins 2 % (grade 3 ou 4) des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib dans l'étude MEK115306

| | Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209) | | Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211) | |
|--|---|----------------------|--|----------------------|
| | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) |
| Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) | | | | |
| CEC ^{a,b} | 3 | 3 | 10 | 10 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 12 | < 1 | 13 | < 1 |
| Hyperglycémie ^c | 7 | 3 | 3 | < 1 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Céphalées | 33 | < 1 | 30 | 1 |
| Étourdissements | 14 | 0 | 7 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Toux | 21 | 0 | 21 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 34 | < 1 | 27 | 1 |
| Diarrhée | 30 | 1 | 16 | < 1 |
| Vomissements | 25 | < 1 | 14 | < 1 |
| Constipation | 13 | < 1 | 10 | 0 |
| Douleur abdominale | 13 | < 1 | 9 | 2 |
| Troubles cutanés et sous-cutanés | | | | |
| Éruption cutanée | 27 | 0 | 22 | < 1 |
| Sécheresse de la peau | 12 | 0 | 16 | 0 |
| Prurit | 12 | 0 | 14 | 0 |
| Dermatite acnéiforme | 10 | 0 | 4 | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Arthralgie | 26 | < 1 | 31 | 0 |
| Douleur aux extrémités | 15 | 1 | 17 | < 1 |
| Myalgie | 13 | < 1 | 13 | 0 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Pyrexie | 57 | 7 | 33 | 2 |
| Fatigue | 39 | 2 | 37 | 1 |
| Frissons | 31 | 0 | 17 | < 1 |
| Asthénie | 12 | 1 | 14 | < 1 |
| Œdème périphérique | 21 | < 1 | 9 | < 1 |
| Infections et infestations | | | | |

| | Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209) | | Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211) | |
|--|--|------------------------------|---|------------------------------|
| | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) |
| Rhinopharyngite | 12 | 0 | 10 | 0 |
| Infection des voies urinaires | 11 | 2 | 3 | < 1 |
| Troubles vasculaires | | | | |
| Hypertension | 25 | 6 | 16 | 6 |
| Hypotension | 6 | 2 | 3 | < 1 |
| Hémorragie ^d | 19 | 2 | 15 | 2 |
| Troubles cardiaques | | | | |
| Diminution de la fraction d'éjection | 6 | 1 | 3 | 2 |
| Troubles hématologiques et lymphatiques | | | | |
| Neutropénie | 10 | 3 | 2 | < 1 |
| Anémie | 6 | 3 | 9 | 4 |
| Troubles hépatobiliaires | | | | |
| Hausse de l'ALT | 13 | 2 | 6 | < 1 |
| Hausse de l'AST | 13 | 3 | 4 | < 1 |

^a Carcinome épidermoïde cutané in situ (maladie de Bowen) et kérato-acanthome

^b En vertu du protocole, les cas de CEC devaient être déclarés comme des effets de grade 3.

^c Hyperglycémie, diabète de type 2, diabète sucré et hausse de la glycémie

^d Incluant hémorragies de siège intracrânien et gastrique

Effets indésirables moins courants du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur MEKINIST en association avec le dabrafénib

En plus des effets indésirables observés dans les études qui portaient sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie, d'autres effets indésirables important sur le plan clinique sont survenus seulement ou plus souvent ou ont été plus graves durant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib, , qui ont touché moins de 10 % des patients ou ont été de grade 3 ou 4 chez moins de 2 % des patients qui recevaient 2 mg de MEKINIST 1 fois par jour en association avec 150 mg de dabrafénib 2 fois par jour dans la population de l'étude clinique de phase III ayant fait l'objet de l'analyse de l'innocuité :

Troubles hématologiques et lymphatiques : thrombocytopénie (4 %), leucopénie (4 %)

Troubles cardiaques : bradycardie (< 1 %)

Troubles oculaires : vision brouillée (3 %), atteinte visuelle (2 %), œdème périorbitaire (< 1 %), uvéite (< 1 %), décollement de la rétine (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux : xérostomie (8 %), stomatite (1 %), pancréatite (< 1 %)

Troubles généraux : inflammation des muqueuses (2 %), syndrome pseudogrippal (8 %), œdème facial (2 %)

Troubles hépatobiliaires : augmentation de la concentration sanguine de phosphatases alcalines (8 %), hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (2 %)

Troubles immunitaires : hypersensibilité (< 1 %)

Infections et infestations : cellulite (3 %), folliculite (6 %), paronychie (2 %), éruption pustuleuse (3 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie (2 %), déshydratation (1 %), hypophosphatémie (4 %)

Troubles locomoteurs et troubles du tissu conjonctif : spasmes musculaires (9 %), élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (3 %)

Tumeurs bénignes, malignes ou non précisées (incluant kystes et polypes) : kératose séborrhéique (4 %), papillome cutané (2 %), acrochordon (1 %), nouveau mélanome primitif (< 1 %)

Troubles rénaux : insuffisance rénale (< 1 %), néphrite granulomateuse/néphrite tubulo-interstitielle (< 1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée (6 %), pneumopathie inflammatoire (< 1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème (9 %), alopecie (7 %), sueurs nocturnes (6 %), hyperhidrose (7 %), hyperkératose (7 %), lésion cutanée (3 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) (5 %), kératose actinique (5 %), urticaire (3 %), panniculite, y compris érythème noueux (3 %), fissures cutanées (2 %)

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire (3 %), lymphœdème (< 1 %)

Tableau 4 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III MEK115306

| | MEK115306 | | | |
|---------------|---|-------------------|--|-------------------|
| | Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209) | | Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211) | |
| Terme retenu | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) |
| Hyperglycémie | 65 | 6 | 57 | 4 |

| | | | | |
|--|----|-----|----|-----|
| Hypophosphatémie | 38 | 4 | 35 | 7 |
| Hyponatrémie | 24 | 6 | 14 | 3 |
| Hypoalbuminémie | 53 | 1 | 27 | 0 |
| Créatinine | 10 | < 1 | 7 | < 1 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 50 | < 1 | 25 | < 1 |

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

L'effet indésirable suivant a été observé après l'homologation de MEKINIST; il s'agit de cas signalés spontanément et d'effets indésirables graves provenant de registres, d'études commanditées par des investigateurs, d'études de pharmacologie clinique et d'études préliminaires sur des indications non approuvées.

Troubles gastro-intestinaux : colite, perforation gastro-intestinale

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On n'a pas réalisé d'études officielles sur les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec MEKINIST.

Le métabolisme du tramétinib repose principalement sur la désacétylation assurée par des enzymes hydrolytiques (y compris les carboxylestérases). Lors d'analyses sur des microsomes et des hépatocytes, le tramétinib s'est révélé stable sur le plan métabolique et a fait preuve d'une faible clairance intrinsèque. Le métabolisme oxydatif (dépendant du NADPH) du tramétinib marqué au carbone 14 s'est révélé très faible, tant dans des microsomes hépatiques humains (~ 1 %) que dans des isoenzymes du CYP recombinantes (~ 3 %).

Interactions médicament-médicament

Effets du tramétinib sur les enzymes du métabolisme médicamenteux et les protéines de transport : D'après des données *in vitro*, le tramétinib n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 et CYP3A4. *In vitro*, l'inhibition des isoenzymes CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 s'est produite à des concentrations de tramétinib plusieurs (de 9 à > 100) fois supérieures aux concentrations thérapeutiques ; on ne s'attend donc pas à observer d'interaction avec des substrats de ces isoenzymes.

Dans des conditions *in vitro*, le tramétinib est un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 et un inhibiteur des protéines de transport OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp et BCRP. Compte tenu de la dose peu élevée et de la faible exposition générale en contexte clinique par rapport à la puissance de l'inhibition ou de l'induction

observée *in vitro*, il est peu probable que le traitement par le tramétinib ait un effet sur la cinétique des substrats de la CYP3A4 et des protéines de transport.

Effets d'autres médicaments sur le tramétinib : Le tramétinib n'est que faiblement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et n'est pas un substrat des protéines de transport BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 et MATE1. Le tramétinib est désacétylé par l'intermédiaire de carboxylestérases. Les interactions médicamenteuses par compétition pour les carboxylestérases ont été rapportées et pourraient influencer l'exposition au tramétinib. Dans des conditions *in vitro*, le tramétinib est un substrat de la protéine de transport d'efflux Pgp, mais il est peu probable qu'il soit significativement affecté par l'inhibition de ce transporteur étant donné sa haute perméabilité passive et sa grande biodisponibilité.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR : MEKINIST peut être associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets cardiovasculaires). On doit donc user de prudence lors de l'administration concomitante de MEKINIST et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR, dont, entre autres, les antiarythmiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glucosides digitaliques, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine -1-phosphate et certains inhibiteurs de la protéase du VIH.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

Lorsque MEKINIST est administré en association avec le dabrafénib, consulter la monographie de TAFINLAR pour obtenir toutes les directives posologiques.

Les schémas posologiques recommandés sont les suivants :

MEKINIST en monothérapie : 2 mg par voie orale 1 fois par jour avec un grand verre d'eau.

En association avec le dabrafénib : 2 mg de MEKINIST par voie orale 1 fois par jour avec 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) de dabrafénib par voie orale 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 300 mg).

MEKINIST, seul ou associé au dabrafénib, doit être pris sans nourriture avec un grand verre d'eau, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Quand MEKINIST et le dabrafénib sont pris en association, la dose unique quotidienne de MEKINIST doit être prise toujours à la même heure chaque jour, avec la dose du matin ou la dose du soir de dabrafénib.

La poursuite du traitement est recommandée jusqu'à la reprise de l'évolution du mélanome ou l'apparition de manifestations de toxicité inacceptables.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut exiger l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir le Tableau 5). S'il faut réduire la posologie de MEKINIST à moins de 1 mg, 1 fois par jour, l'arrêt définitif du traitement s'impose.

Tableau 5 Ajustements posologiques recommandés : MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib

| Effet indésirable^a | MEKINIST | Dabrafénib (traitement d'association) |
|---|--|--|
| Peau | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée de grade 2 (tolérable) | <ul style="list-style-type: none"> • Réduire la dose de 0,5 mg ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade ≥ 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'à 3 semaines. S'il y a amélioration en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement. | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration du dabrafénib jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade ≥ 3 qui ne s'atténue pas dans les 3 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement le dabrafénib. |
| Cœur | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale $\geq 10\%$, ramenant la FEVG sous la limite inférieure normale (LIN) en vigueur dans l'établissement | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement jusqu'à 4 semaines. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale $\geq 10\%$, | <ul style="list-style-type: none"> • Reprendre le traitement en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. |

| Effet indésirable^a | MEKINIST | Dabrafénib (traitement d'association) |
|---|---|--|
| ramenant la FEVG sous la LIN, puis normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST | prend 1 mg/jour, cesser le traitement. | Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Baisse absolue de la FEVG initiale ≥ 10 %, ramenant la FEVG sous la LIN, sans normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque congestive symptomatique • Baisse absolue de la FEVG initiale ≥ 20 % ramenant la FEVG sous la LIN | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration du dabrafénib jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite. |
| Réaction fébrile au médicament | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Température entre 38,5 et 40 °C sans complications | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de MEKINIST sans modifier la dose. | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration du dabrafénib jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Forte fièvre (température > 40 °C) ou tout état fébrile compliqué de frissons, d'hypotension, de déshydratation ou d'insuffisance rénale | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite. | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement le dabrafénib, ou suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement. |
| Yeux | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) de grade 2 ou 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à 3 semaines. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui s'atténue (retourne au grade 0 ou 1) en l'espace de 3 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • Si l'EPR revient au grade 0 ou 1 en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui ne s'atténue pas (ne retourne | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. |

| Effet indésirable^a | MEKINIST | Dabrafénib (traitement d'association) |
|---|--|--|
| pas au grade \leq 1) en l'espace de 3 semaines OU qui réapparaît (tout grade) après la suspension du traitement ou la réduction de la dose. | | Assurer le suivi indiqué par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Occlusion veineuse rétinienne | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Uvéite qui répond au traitement local | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de MEKINIST à la même dose. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Uvéite qui ne s'atténue pas en dépit du traitement local | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite. | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration du dabrafénib jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement. |
| <i>Poumons</i> | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle ou inflammatoire | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <i>Autre</i> | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Effet indésirable de grade 1 ou 2 (tolérable) | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de MEKINIST sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Effet indésirable de grade 2 (intolérable) OU 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement. | <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration du dabrafénib jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Effet indésirable de grade 4 OU effet de grade 3 qui ne retourne pas au grade 0 ou 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST. | <ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement le dabrafénib OU suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement. |

^a Classification de l'intensité des effets indésirables cliniques suivant la version 4.0 de la terminologie commune des effets indésirables (CTC-AE)

Tableau 6 Paliers recommandés de réduction des doses de MEKINIST et de dabrafénib (pris en association avec MEKINIST)

| Paliers de réduction de la dose de MEKINIST | |
|--|---|
| Premier palier | 1,5 mg, 1 fois par jour |
| Deuxième palier | 1 mg, 1 fois par jour |
| En cas d'intolérance à la dose de 1 mg, 1 fois par jour | Abandonner MEKINIST |
| Paliers de réduction de la dose de dabrafénib pris en association avec MEKINIST | |
| Premier palier | 100 mg, 2 f.p.j. (2 x 50 mg, 2 fois par jour) |
| Deuxième palier | 75 mg, 2 f.p.j. (1 x 75 mg, 2 fois par jour) |
| Troisième palier | 50 mg, 2 f.p.j. (1 x 50 mg, 2 fois par jour) |
| En cas d'intolérance à la dose de 50 mg 2 f.p.j. | Abandonner le dabrafénib |

Considérations posologiques

Enfants : L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère, on ignore s'il faut adapter la dose initiale chez ce type de patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, on ignore s'il faut adapter la dose initiale chez ce type de patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose de MEKINIST, il ne doit pas la prendre s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

SURDOSAGE

Aucun cas d'administration de MEKINIST à une dose supérieure à 4 mg une fois par jour n'a été rapporté pendant les études cliniques. On a toutefois évalué, dans le cadre d'une étude clinique, l'effet de prises orales atteignant 4 mg une fois par jour et de doses d'attaque atteignant 10 mg administrées deux jours consécutifs à un petit nombre de sujets. Les doses dépassant la dose recommandée de 2 mg 1 fois par jour par voie orale ont été associées à une plus forte fréquence d'effets toxiques, dont le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de MEKINIST ou du dabrafénib, et le traitement du surdosage doit comporter des mesures de soutien générales. L'hémodialyse ne devrait pas stimuler l'élimination du tramétinib, qui a une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques.

| |
|--|
| Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|--|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MEKINIST en monothérapie : Le tramétinib est une petite molécule qui inhibe les protéines MEK1 et MEK2 (des kinases dont l'activation dépend d'un signal extracellulaire, appartenant à la superfamille MAPK des kinases activées par les mitogènes). Les protéines MEK1 et MEK2 font partie de la voie MAPK. La voie effectrice RAS (RAF-MEK-ERK) est indispensable à la transduction des signaux mitogènes mettant en jeu les récepteurs de la tyrosine kinase et donnant lieu à une série de réactions cellulaires : prolifération, différenciation, inflammation et apoptose. L'activation consécutive de la voie MAPK, qui stimule la prolifération des cellules, découle du signal des oncogènes *BRAF* et *RAS* transmis par l'intermédiaire de MEK1 et de MEK2. Souvent isolées dans certains types de tumeurs cancéreuses, les mutations de *BRAF* sont présentes dans environ 50 % des mélanomes. Le tramétinib a une activité inhibitrice allostérique et réversible, ciblant sélectivement l'activation et l'activité kinase de MEK1 et de MEK2. Les concentrations nécessaires à l'inhibition de la moitié (CI₅₀) des formes non phosphorylées de MEK1 et MEK2 s'établissent à 0,7 et à 0,9 nM, respectivement. Dans le cas des formes phosphorylées de MEK1 et MEK2, les CI₅₀ sont de 13,2 et de 10,7 nM, respectivement. Le tramétinib inhibe la croissance des cellules de mélanome contenant la mutation V600 de *BRAF* et a une activité antitumorale sur les modèles de xénogreffe de mélanome contenant cette mutation.

MEKINIST en association avec le dabrafénib : Le dabrafénib est une petite molécule qui inhibe les kinases RAF, notamment *BRAF*. Des mutations oncogéniques du gène *BRAF* mènent à une activation constitutive de la voie MAPK (kinases activées par les mitogènes) mettant également en jeu RAS/RAF/MEK/ERK, ce qui peut favoriser la prolifération des cellules tumorales. Le dabrafénib et le tramétinib inhibent cette voie conjointement en agissant respectivement sur les kinases RAF et MEK. L'association de dabrafénib et de tramétinib a un effet synergique sur les lignées cellulaires de mélanomes exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* et retarde l'apparition d'une résistance des xénogreffes de mélanome contenant la mutation V600 du gène *BRAF*.

Pharmacodynamie

Chez les patients (n = 5-6) atteints de mélanome contenant une mutation du gène *BRAF*, l'administration du tramétinib (1 mg ou 2 mg 1 fois par jour) entraîne des modifications liées à la dose touchant les biomarqueurs, notamment l'inhibition de la kinase ERK phosphorylée, l'inhibition de Ki67 (marqueur de prolifération cellulaire) et la hausse du taux de p27 (marqueur d'apoptose).

Effets cardiovasculaires : On a d'abord évalué l'effet de MEKINIST sur les paramètres électrocardiographiques (ECG) dans le cadre de la toute première étude menée chez des humains pour établir le lien entre les paramètres ECG mesurés manuellement et la concentration plasmatique du tramétinib, au moyen d'un modèle non linéaire à effet mixte. L'analyse des données recueillies chez 50 patients portait sur 498 valeurs appariées (paramètres ECG et concentrations plasmatiques du tramétinib) recueillies le 1^{er} et le

15^e jour. La pente (IC à 95 %) reflétant le lien entre l'exposition au médicament et l'intervalle PR était positive (0,371 [0,223 – 0,519] ms/ng/mL), ce qui indique que l'intervalle PR s'allonge à mesure que la concentration de tramétinib augmente. À la C_{max} (22,2 ng/mL [moyenne géométrique]), on prévoit un allongement médian de l'intervalle PR de 8,3 ms (limite supérieure de l'IC à 95 % : 10,9 ms). À la C_{max} (32,9 ng/mL [valeur maximale]), on prévoit un allongement médian de l'intervalle PR de 12,2 ms (limite supérieure de l'IC à 95 % : 16,2 ms). Les pentes relatives au lien entre la concentration de tramétinib et l'intervalle QTc, le complexe QRS et la fréquence cardiaque n'étaient pas statistiquement significatives.

Au cours d'une étude où l'on a évalué l'intervalle QT au moyen d'une formule modifiée auprès de porteurs de tumeurs solides, 35 patients ont reçu un placebo le 1^{er} jour, puis une dose unique quotidienne de 2 mg de MEKINIST du 2^e au 14^e jour de l'étude. Le 15^e jour, 27 patients ont reçu une dose unique de 3 mg de MEKINIST (dose suprathérapeutique) et les 3 autres, une dose de 2 mg de MEKINIST. L'étude n'a mis en évidence aucun potentiel d'altération de l'intervalle QTcF par MEKINIST après l'administration de doses répétées de 2 mg du médicament, y compris une dose suprathérapeutique de 3 mg le 15^e jour de l'étude. L'analyse des données électrocardiographiques recueillies par moniteur Holter a révélé un allongement de l'intervalle PR et un ralentissement de la fréquence cardiaque significatif sur le plan statistique. L'allongement maximal moyen de l'intervalle PR initial mesuré durant le traitement par MEKINIST a été de 25,3 ms, comparativement à 6,0 ms sous placebo. Comme suite au traitement par MEKINIST, le ralentissement maximal moyen de la fréquence cardiaque initiale a été de 11,5 bpm pendant le traitement par MEKINIST, comparativement à 3,0 bpm par suite de l'administration du placebo.

De façon générale, les résultats de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures ont montré une hausse des valeurs tensionnelles initiales. La tension diastolique maximale relevée par rapport aux valeurs initiales moyennes de 71,2 mm Hg s'est chiffrée en moyenne à 81,4 mm Hg. La tension systolique maximale relevée par rapport aux valeurs initiales moyennes de 120,1 mm Hg s'est chiffrée en moyenne à 131,7 mm Hg après le traitement par MEKINIST. La FEVG mesurée 16 jours après le traitement était plus faible qu'elle ne l'était au début chez 20 (57 %) patients. La réduction a été de 10 à 19 % chez 6 (17 %) patients ; aucune réduction supérieure à 20 % n'a été relevée. Aucun changement cliniquement significatif n'a été noté par rapport au départ quant aux autres paramètres de l'ECG ou à la FEVG.

Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisé après l'administration par voie orale de doses uniques et de doses multiples. Chez les patients, ce comportement obéit à un modèle à deux compartiments avec absorption de premier ordre en deux phases successives.

Absorption : Après l'administration de tramétinib par voie orale, le temps médian écoulé avant l'obtention de la C_{max} est de 1,5 heure (Tableau 7). La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé unique de 2 mg correspond à 72 % de celle d'une microdose administrée par voie intraveineuse (i.v.). Après l'administration de doses multiples, la

hausse de l'exposition au médicament (C_{\max} et ASC) est proportionnelle à la dose. Après la prise d'une dose de 2 mg/jour, les moyennes géométriques de la C_{\max} , de l'ASC_(0-τ) et de la concentration juste avant la prise suivante (creux plasmatique) s'établissent respectivement à 22,2 ng/mL, à 370 ng*h/mL (Tableau 7) et à 12,1 ng/mL, et le rapport entre le zénith et le nadir (pic/creux) est faible (1,8). Ces valeurs varient peu entre sujets (< 28 %).

La C_{\max} et l'ASC_(0-168 h) observées après la prise du tramétinib en dose unique à jeun baissent de 70 % et de 24 %, respectivement lorsque le tramétinib est pris avec un repas hypercalorique riche en matières grasses (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le tramétinib se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 97,4 %. Après l'administration d'une microdose de 5 µg par voie i.v., son volume de distribution est de 1 060 L.

Métabolisme : D'après les résultats d'études *in vitro*, le métabolisme du tramétinib repose principalement sur la désacétylation avec ou sans mono-oxygénation, ou en association avec des voies de glucuroconjugaison. Après l'administration d'une dose unique (2 mg) de tramétinib marqué au carbone 14, la molécule mère représente environ 50 % de la radioactivité présente dans la circulation. La désacétylation est assurée par des carboxylestérases (c.-à-d. la carboxylestérase 1b/c et 2) et peut aussi être assurée par d'autres enzymes hydrolytiques. Des études *in vitro* ont démontré que le métabolite désacétylé (M5) est actif. Cela dit, comme l'exposition à celui-ci n'équivaut qu'à environ 10 % de l'exposition à la molécule mère, il est improbable qu'il contribue à l'effet clinique du tramétinib.

Élimination : Administré répétitivement à raison de 2 mg une fois par jour durant plusieurs jours, le tramétinib s'accumule suivant un rapport moyen de 6,0. Sa demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 127 heures (5,3 jours) après la prise d'une dose unique et une période d'échantillonnage de 7 jours (Tableau 7), mais s'est allongée (passant à 11 jours) avec une plus longue période d'échantillonnage (10 jours), sans doute en raison de l'élimination du médicament des compartiments profonds. On estime que l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 15 à 20 jours de traitement à la dose de 2 mg 1 fois par jour. Chez les patients recevant un traitement continu selon ce schéma, le ratio d'accumulation moyen du 15^e jour comparativement au 1^{er} jour s'est établi à 6,5 (IC à 95 % : de 5,5 à 7,6). L'élimination plasmatique du tramétinib administré par voie i.v. est de 3,21 L/h.

En raison de la longue demi-vie du tramétinib, une faible proportion de la dose totale (< 50 %) est récupérée au cours des 10 jours suivant la prise orale d'une solution contenant une dose unique de tramétinib radiomarqué. Le tramétinib marqué au carbone 14 et pris par voie orale est principalement excrété par voie fécale ; plus de 80 % de la radioactivité excrétée est récupérée dans les fèces, alors que moins de 19 % de la radioactivité excrétée l'est dans les urines. La molécule mère représente moins de 0,1 % de la dose récupérée dans les urines.

Association avec le dabrafénib : L'administration concomitante de MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour et de dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour a entraîné des augmentations de 16 % de la C_{max} et de 23 % de l'ASC du dabrafénib à l'état d'équilibre. Une petite diminution de la biodisponibilité du tramétinib a également été observée lorsqu'il était administré en association avec le dabrafénib, correspondant à une diminution de l'ASC du tramétinib de 12 % (estimation à partir d'une analyse démographique des paramètres pharmacocinétiques)

Tableau 7 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tramétinib chez des patients cancéreux

| Étude | T_{max} (h) Médiane (Extrêmes) | C_{max} (ng/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %) | ASC ^a (ng*h/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %) | $t_{1/2}$ (h) Moyenne géométrique (IC à 95 %) |
|--|--|--|---|--|
| Dose unique de 2 mg ^b (n = 22) | 1,5 (1,0 et 4,0) | 9,1 (de 7,2 à 11,6) | 415 (de 359 à 479) | 127 (de 113 à 143) |
| Doses multiples (jour 15) ^{c, d} (n = 13) | 1,8 (1,0 et 3,0) | 22,2 (de 18,7 à 26,4) | 370 (de 320 à 427) | s.o. |

IC : intervalle de confiance ; s.o. : sans objet

^a ASC : aire sous la courbe des concentrations calculées jusqu'à l'infini ($0-\infty$) pour la dose unique et calculées jusqu'à la dose suivante ($0-\tau$) pour les doses multiples

^b Données tirées de l'étude de phase I portant sur les effets de la nourriture (prise du médicament à jeun)

^c Dose de 2,0 mg, 1 fois par jour ; incluant les patients qui ont reçu la dose d'attaque

^d Données tirées de l'étude de phase I portant pour la première fois sur l'humain

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique du tramétinib n'a pas été étudiée chez les enfants.

Personnes âgées : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge du patient n'a pas d'effet clinique pertinent sur la pharmacocinétique du tramétinib.

Sexe/Poids : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, le sexe et le poids du sujet ont une incidence sur la clairance du tramétinib pris par voie orale. Chez les femmes (supposant un poids médian de 79 kg), la clairance est 21 % moins élevée (4,9 vs 6,2 L/h) et l'ASC, 25 % plus élevée (402 vs 322 ng•h.mL) que chez les hommes.

Race/Ethnicité : On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'éventuel effet de l'appartenance raciale ou ethnique sur la pharmacocinétique du tramétinib.

Insuffisance hépatique : On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance hépatique. À l'issue d'une analyse pharmacocinétique de population, on n'a pas observé d'écart significatif entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale \leq LSN [limite supérieure de la normale] et AST $>$ LSN, ou bilirubine totale $>$ 1,0 à 1,5 fois la LSN, sans égard au taux d'AST) et les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du tramétinib pris par voie orale. On ne dispose pas de données sur l'emploi de MEKINIST

chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance rénale. Dans le cadre d'une analyse de population, la pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisée chez 223 des patients admis aux études cliniques qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère et 35 patients atteints d'insuffisance rénale modérée. L'insuffisance rénale légère ($60 \leq \text{DFG} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou modérée ($30 \leq \text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) n'a pas eu d'effet sur la clairance du tramétinib pris par voie orale ($< 6 \%$ pour les deux groupes de patients par rapport à ceux dont la fonction rénale était intacte). On ne dispose pas de données sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans le contenant d'origine. Craint la lumière et l'humidité. Ne pas jeter le sachet contenant l'agent dessiccateur.

Une fois ouvert, le flacon peut être conservé pendant 30 jours à une température n'excédant pas 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé MEKINIST à 0,5 mg, jaune, pelliculé et de forme ovale biconvexe modifiée porte l'inscription « GS » sur une face et « TFC » sur l'autre. Flacons de 30 comprimés, contenant un dessiccateur au gel de silice.

Chaque comprimé MEKINIST à 1,0 mg blanc, pelliculé, biconvexe et rond porte l'inscription « GS » sur une face et « LHE » sur l'autre. Flacons de 30 comprimés, contenant un dessiccateur au gel de silice.

Chaque comprimé MEKINIST à 2,0 mg, rose, pelliculé, biconvexe et rond porte l'inscription « GS » sur une face et « HMJ » sur l'autre. Flacons de 30 comprimés, contenant un dessiccateur au gel de silice.

Les comprimés MEKINIST contiennent 0,5, 1,0 ou 2,0 mg de tramétinib ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium (source végétale), mannitol, cellulose microcristalline, silice (colloïdale) et laurylsulfate de sodium. L'enrobage des comprimés contient les substances suivantes : hypromellose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane. Les comprimés à 0,5 mg renferment aussi de l'oxyde de fer jaune, et les comprimés à 2,0 mg contiennent de l'oxyde de fer rouge et du polysorbate 80.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

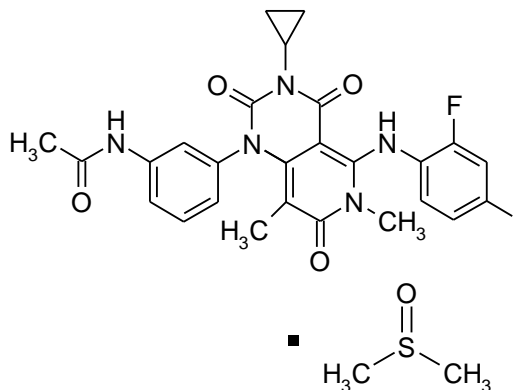
Dénomination commune : diméthylsulfoxyde de tramétinib

Nom chimique : mélange équimolaire de N-(3-{3-cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]-6,8-diméthyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl]phényl)acétamide et de diméthylsulfoxyde

Formule moléculaire : $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$

Masse moléculaire : 693,53 (molécule mère solvatée au diméthylsulfoxyde)
615,39 (molécule mère non solvatée)

Formule développée :



Les comprimés sont formulés de sorte que leur teneur en tramétinib solvaté au diméthylsulfoxyde est équivalente à la quantité de tramétinib (molécule mère non solvatée) indiquée sur l'étiquette.

Propriétés physicochimiques : Le diméthylsulfoxyde de tramétinib est un solide blanc ou blanchâtre, peu soluble (0,2 à 0,3 $\mu\text{g/mL}$) dans les solutions aqueuses dont le pH se situe entre 2 et 8, à une température de 37 °C, et soluble dans les solvants organiques (3,8 mg/mL dans le diméthylsulfoxyde), à une température de 20 °C; pK_a (base) = 0,25.

ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre d'une étude multicentrique et internationale de phase III, menée en mode ouvert avec répartition aléatoire, on a comparé l'efficacité et l'innocuité de MEKINIST employé en monothérapie et de schémas de chimiothérapie chez des patients atteints de mélanome cutané métastatique ou inopérable *BRAF* positif (mutation V600E ou V600K).

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600E/K du gène *BRAF* ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique internationale de phase III (MEK115306).

La sélection des participants aux deux études a comporté la recherche des mutations V600E et V600K du gène *BRAF* dans un laboratoire central sur l'échantillon tumoral le plus récent, provenant de la tumeur primitive ou d'une métastase.

MEKINIST en monothérapie

Plan de l'essai

La population était formée de patients qui pouvaient avoir reçu au plus une chimiothérapie contre un cancer métastatique ou inopérable. Les patients qui avaient déjà reçu un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la voie MEK ont été exclus. Suivant une répartition aléatoire de 2 pour 1, les patients ont reçu MEKINIST à raison de 2 mg 1 fois par jour ou un schéma de chimiothérapie (1 000 mg/m² de dacarbazine ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines). Le traitement de tous les patients s'est poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, au décès ou au retrait du patient. Les patients qui recevaient la chimiothérapie avaient la possibilité de passer à MEKINIST dès qu'un examen indépendant confirmait l'évolution de leur maladie.

L'analyse selon l'intention de traiter (IDT) a porté sur tous les patients qui avaient fait l'objet de la répartition aléatoire, porteurs de mélanome métastatique ou inopérable *BRAF* positif (mutation V600E ou V600K), atteints ou exempts de métastases cérébrales.

L'analyse d'efficacité principale a porté sur un sous-groupe de patients atteints de mélanome cutané métastatique ou inopérable contenant la mutation V600E du gène *BRAF*, mais exempts de métastases cérébrales. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP). Les paramètres secondaires incluaient la SSP dans la population IDT ainsi que la survie globale (SG), le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR) observés chez les patients visés par l'analyse d'efficacité principale et l'analyse IDT.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Aux fins de l'analyse d'efficacité principale et de l'analyse IDT, les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement. (Tableau 8).

Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales – essai clinique déterminant portant sur MEKINIST (population IT)

| | MEKINIST (N = 214) | Chimiothérapie^a (N = 108) | Total (N = 322) |
|---|-------------------------------|---|----------------------------|
| Âge (ans) Médiane (extrêmes) | 54,5 (23 et 85) | 54,0 (21 et 77) | 54,0 (21 et 85) |
| Groupe d'âge, n (%) | | | |
| Moins de 65 ans | 165 (77) | 86 (80) | 251 (78) |
| Au moins 65 ans | 49 (23) | 22 (20) | 71 (22) |
| Sexe, n (%) | | | |
| Masculin | 120 (56) | 53 (49) | 173 (54) |
| Féminin | 94 (44) | 55 (51) | 149 (46) |
| Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%) | | | |
| Égal ou inférieur à la LSN | 134 (63) | 66 (61) | 200 (62) |
| Supérieur à la LSN | 77 (36) | 42 (39) | 119 (37) |
| Inconnu | 3 (1) | 0 | 3 (< 1) |
| Traitement antérieur (tous traitements confondus), n (%) | | | |
| Non | 14 (7) | 7 (6) | 31 (10) |
| Oui | 200 (93) | 101 (94) | 291 (90) |
| Antécédents de chimiothérapie pour une atteinte métastatique ou inopérable, n (%) | | | |
| Non | 143 (67) | 70 (65) | 213 (66) |
| Oui | 71 (33) | 38 (35) | 109 (34) |
| Antécédents d'immunothérapie, n (%) ^b | | | |
| Non | 146 (68) | 78 (72) | 224 (70) |
| Oui | 68 (32) | 30 (28) | 98 (30) |
| Antécédents de traitement biologique n (%) | | | |
| Non | 198 (93) | 95 (88) | 293 (91) |
| Oui | 16 (7) | 13 (12) | 29 (9) |
| Indice fonctionnel ECOG initial, n (%) | | | |
| 0 | 136 (64) | 69 (64) | 205 (64) |
| 1 | 78 (36) | 39 (36) | 117 (36) |
| Stade à la sélection, n (%) | | | |
| IIIC, IV M1a ou IV M1b | 69 (32) | 45 (42) | 114 (35) |
| IV M1c | 144 (67) | 63 (58) | 207 (64) |
| Inconnu | 1 (< 1) | 0 | 1 (< 1) |
| Nombre initial de lésions cibles, n (%) | | | |
| Au moins 3 | 123 (57) | 56 (52) | 179 (56) |
| Moins de 3 | 91 (43) | 52 (48) | 143 (44) |
| Type de mutation <i>BRAF</i> , n (%) | | | |
| V600E | 184 (86) | 97 (90) | 281 (87) |
| V600K | 29 (14) | 11 (10) | 40 (12) |
| V600E/V600K | 1 (< 1) | 0 | 1 (< 1) |
| Présence de métastases au cerveau, n (%) | | | |
| Non | 205 (96) | 106 (98) | 311 (97) |
| Oui | 9 (4) | 2 (2) | 11 (3) |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; LSN = limite supérieure de la normale

^a Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m² de dacarbazine ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines

^b Traitement adjuvant à l'interféron chez la majorité des patients ; emploi d'ipilimumab non autorisé en cas de cancer métastatique ou inopérable

Résultats de l'étude

À l'issue de l'analyse d'efficacité principale, MEKINIST s'est révélé significativement supérieur à la chimiothérapie sur le plan statistique quant à l'amélioration de la SSP évaluée par les chercheurs (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,44 ; IC à 95 % de 0,31 à 0,64 ; n = 273 ; $p < 0,0001$), le risque d'évolution tumorale ou de décès étant de 56 % moins élevé chez les patients qui avaient reçu MEKINIST plutôt que la chimiothérapie. On a obtenu des résultats comparables sur le plan de la SSP dans la population IT (RRI de 0,45 ; IC à 95 % de 0,33 à 0,63 ; n = 322 ; $p < 0,0001$; voir Tableau 9 et Figure 1). L'évaluation de la SSP par un comité d'examen indépendant a donné lieu à des résultats semblables. Au moment de l'analyse principale, la durée médiane du suivi s'établissait à 4,9 mois chez les patients sous MEKINIST et à 4,8 mois chez ceux sous chimiothérapie.

Au moment de l'analyse principale, les données sur la SG demeuraient provisoires. La fréquence des manifestations était de 20 % dans la population IT ; chez les sujets qui sont passés de la chimiothérapie à MEKINIST après confirmation de l'évolution de leur maladie, on a recensé des manifestations chez 51 patients (47 %). À l'issue d'une analyse menée ultérieurement, la fréquence des manifestations atteignait 63 %. Les résultats sont présentés au Tableau 9.

Le meilleur TRG confirmé par les chercheurs s'est établi à 22 et à 8 % dans les groupes recevant MEKINIST et la chimiothérapie, respectivement (Tableau 9). Cependant, dans les groupes recevant MEKINIST, le TRG était de 10 % chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF* et de 24 % chez les porteurs de la mutation V600E du gène *BRAF*.

L'effet thérapeutique de MEKINIST était observable dans tous les sous-groupes. Cela dit, chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF*, le meilleur TRG confirmé par les chercheurs s'est établi à 10 % dans le groupe MEKINIST (n = 29) et à 18 % dans le groupe chimiothérapie (n = 11).

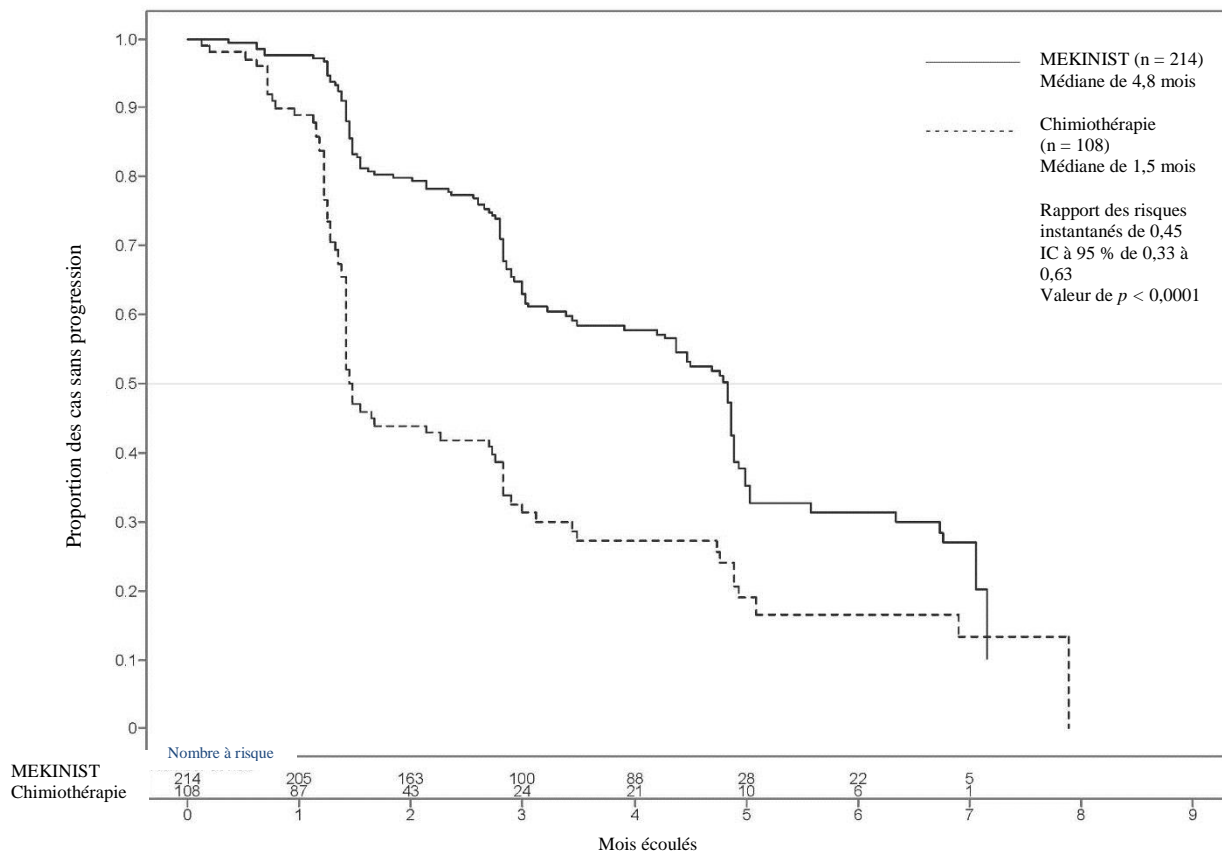
Tableau 9 Résultats relatifs à l'efficacité, suivant l'évaluation des chercheurs

| Paramètre | MEKINIST | Chimiothérapie ^a |
|---|--------------------|-----------------------------|
| Analyse d'efficacité principale | (N = 178) | (N = 95) |
| SSP | | |
| Nombre de manifestations, n (%) | 96 (54) | 68 (72) |
| SSP médiane (mois) | 4,8 | 1,4 |
| (IC à 95 %) | (de 3,5 à 4,9) | (de 1,4 à 2,7) |
| RRI ^b | 0,44 | |
| (IC à 95 %) | (de 0,31 à 0,64) | |
| Valeur de <i>p</i> ^b | < 0,0001 | |
| Analyse IDT | (N = 214) | (N = 108) |
| SSP | | |
| Nombre de manifestations, n (%) | 118 (55) | 77 (71) |
| SSP médiane (mois) | 4,8 | 1,5 |
| (IC à 95 %) | (de 4,3 à 4,9) | (de 1,4 à 2,7) |
| RRI ^b | 0,45 | |
| (IC à 95 %) | (de 0,33 à 0,63) | |
| Valeur de <i>p</i> ^b | < 0,0001 | |
| SG | | |
| Analyse principale : SG^c | | |
| Décès, n (%) | 35 (16) | 29 (27) |
| RRI ^b | 0,54 | |
| (IC à 95 %) | (de 0,32 à 0,92) | |
| Valeur de <i>p</i> ^b | 0,014 | |
| SG lors du passage de la chimiothérapie à MEKINIST | | |
| Décès, n (%) | 35 (16) | 15 (14) |
| RRI ^b | 0,59 | |
| (IC à 95 %) | (de 0,30 à 1,18) | |
| Valeur de <i>p</i> ^b | 0,073 | |
| Analyse ultérieure de la SG | | |
| Décès, n (%) | 137 (64) | 67 (62) |
| RRI ^b | 0,78 | |
| (IC à 95 %) | (de 0,57 à 1,06) | |
| Valeur de <i>p</i> | 0,091 | |
| Survie globale médiane (mois) | 15,6 | 11,3 |
| (IC à 95 %) | (de 5,9 à 9,2) | (de 7,2 à 14,8) |
| Réponse globale | | |
| Meilleure réponse, n (%) | | |
| RC | 4 (2) ^d | 0 |
| RP | 43 (20) | 9 (8) |
| TRG (RC + RP), (%) | 22 | 8 |
| (IC à 95 %) | (de 16,6 à 28,1) | (de 3,9 à 15,2) |
| Durée de la réponse | (N = 47) | (N = 9) |
| Médiane (mois) | 5,5 | NA |
| (IC à 95 %) | (de 4,1 à 5,9) | (de 5,0 à NA) |

RRI : rapport des risques instantanés ; IC : intervalle de confiance ; IDT : intention de traiter ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression ; TRG : taux de réponse globale ; NA : non atteint

- a Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m² de dacarbazine ou 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines
- b Les RRI ont été calculés au moyen de l'estimateur de Pike. Un RRI < 1 témoigne d'un risque inférieur avec ce traitement. Le RRI et la valeur de *p* issus du test de Mantel-Haenzel stratifié ont été corrigés pour tenir compte des antécédents de chimiothérapie contre un cancer métastatique ou inopérable et du taux initial de lactico-déshydrogénase.
- c 51 (47 %) patients sont passés à MEKINIST après l'évolution de leur maladie
- d Classification de ces 4 patients par le comité d'examen indépendant : 2 cas de réponse partielle, 1 cas de stabilisation de la maladie et 1 cas « non évaluable »

Figure 1 : SSP, selon l'évaluation des chercheurs (population IDT)



Pièrre efficacité chez les patients déjà traités par un inhibiteur du gène *BRAF*

On a évalué l'efficacité de MEKINIST employé en monothérapie au cours d'une étude de phase II non comparative menée auprès de 40 patients atteints d'un mélanome cutané métastatique ou inopérable exprimant la mutation V600E ou V600K du gène *BRAF*. Au départ, l'âge médian des patients était de 58 ans (extrêmes : 23 et 76 ans) ; les patients étaient pour la plupart (63 %) des hommes, et tous (100 %) étaient de race blanche ; l'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou de 1 chez 98 % d'entre eux. Aucun des patients n'a obtenu de réponse partielle ou complète confirmée au traitement par MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour (voir les sections INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase III MEK115306

Plan de l'essai

MEK115306 est une étude de phase III, qui a été menée à double insu avec répartition aléatoire en vue de comparer l'association de MEKINIST et du dabrafénib à l'association du dabrafénib et d'un placebo comme traitement de première intention chez des sujets atteints d'un mélanome cutané inopérable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) exprimant une mutation V600E/K du gène *BRAF*.

Les patients ne pouvaient pas avoir déjà reçu un traitement anticancéreux général visant un cancer avancé ou métastatique, mais pouvaient avoir déjà reçu un traitement adjuvant général. Le paramètre principal était la survie sans progression évaluée par les chercheurs après l'observation de 193 manifestations (progression ou décès) (analyse primaire de la SSP) ; après la déclaration officielle de l'arrêt de la collecte des données (une fois les 193 manifestations signalées), 18 autres cas de progression ont été découverts durant le processus de récupération et d'épuration des données. Les paramètres secondaires TRG et durée de la réponse ont été rapportés au moment de l'analyse primaire de la SSP. L'analyse du paramètre secondaire SG devait être effectuée après la survenue de 220 manifestations (décès) (analyse finale de la SG).

La stratification des patients a été fondée sur le taux de lactodéshydrogénase (LDH) (au-dessus de la limite supérieure de la normale [LSN] vs égal ou inférieur à la LSN) et le type de mutation du gène *BRAF* (V600E vs V600K). Les permutations n'étaient pas permises.

MEKINIST et le dabrafénib ont été administrés aux doses recommandées en monothérapie de 2 mg 1 fois par jour et de 150 mg 2 fois par jour, respectivement.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les groupes de traitement. Les caractéristiques initiales de la maladie et les facteurs pronostiques étaient également comparables dans les groupes de traitement, à l'exception de la maladie viscérale, qui était plus fréquente dans le groupe recevant le traitement d'association que dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie (voir le Tableau 10).

Tableau 10 Étude MEK115306 : Caractéristiques démographiques et cliniques initiales

| | MEKINIST + dabrafénib (N = 211) | Placebo + dabrafénib (N = 212) |
|--|--|---|
| Âge (ans) | | |
| Médiane (extrêmes) | 55,1 (22 et 89) | 56,5 (22 et 86) |
| Groupe d'âge, n (%) | | |
| Moins de 65 ans | 154 (73) | 151 (71) |
| Au moins 65 ans | 57 (27) | 61 (29) |
| Sexe, n (%) | | |
| Féminin | 100 (47) | 98 (46) |
| Masculin | 111 (53) | 114 (54) |
| Indice fonctionnel ECOG initial, n (%) | | |
| 0 | 155 (73) | 150 (71) |
| 1 | 55 (26) | 61 (29) |
| Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%) | | |
| Égal ou inférieur à la LSN | 133 (63) | 140 (66) |
| Supérieur à la LSN | 77 (36) | 71 (33) |
| Maladie viscérale au début de l'étude, n (%) | | |
| Oui | 165 (78) | 145 (68) |
| Non | 46 (22) | 66 (31) |
| Type de mutation <i>BRAF</i>, n (%) | | |
| V600E | 179 (85) | 181 (85) |
| V600K ^a | 32 (15) | 30 (14) |
| (Stade M) au moment de la sélection, n (%) | | |
| M0 | 5 (2) | 10 (5) |
| M1a | 19 (9) | 31 (15) |
| M1b | 45 (21) | 32 (15) |
| M1c | 142 (67) | 138 (65) |

^a Un sujet était porteur à la fois d'une mutation V600E et d'une mutation V600K du gène *BRAF* ; il a été inclus ici dans le sous-groupe des patients qui avaient la mutation V600K

Résultats de l'étude

L'association médicamenteuse a entraîné une amélioration significativement plus importante sur le plan statistique de la survie sans progression (SSP) évaluée par les chercheurs que le dabrafénib en monothérapie (RRI de 0,75 ; IC à 95 % de 0,57 à 0,99 ; $p = 0,035$). Le risque d'évolution tumorale ou de décès était plus faible de 25 % dans le groupe recevant le traitement d'association plutôt que le dabrafénib en monothérapie. La durée médiane de la SSP a été de 9,3 mois dans le groupe recevant MEKINIST avec le dabrafénib et de 8,8 mois dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie. Un examinateur indépendant a déterminé que les résultats relatifs à la SSP n'étaient pas statistiquement significatifs (RRI de 0,78 ; IC à 95 % de 0,59 à 1,04).

Le paramètre secondaire du TRG confirmé par les chercheurs favorise l'association de MEKINIST et du dabrafénib comparativement au dabrafénib en monothérapie (voir le Tableau 11 pour obtenir plus de détails).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 11 ainsi qu'aux **Error! Reference source not found.** et 3.

Tableau 11 Étude MEK115306 : Résultats relatifs à l'efficacité

| | Analyse primaire* | | Nouvelle analyse* | |
|--|---|------------------------------|--|------------------------------|
| | TAFINLAR + tramétinib | TAFINLAR + placebo | TAFINLAR + tramétinib | TAFINLAR + placebo |
| Paramètre primaire | | | | |
| SSP | (N = 211) | (N = 212) | (N = 211) | (N = 212) |
| Médiane, mois (IC à 95 %) | 9,3 (de 7,7 à 11,1) | 8,8 (de 5,9 à 10,9) | 11,0 (de 8,0 à 13,9) | 8,8 (de 5,9 à 9,3) |
| RRI (IC à 95 %) et valeur de <i>p</i> issue du test stratifié de Mantel-Haenzel ^a | 0,75 (de 0,57 à 0,99) <i>p</i> = 0,035 | | 0,67 (de 0,53 à 0,84) <i>p</i> < 0,001 | |
| Paramètres secondaires | | | | |
| TRG^c | N = 210 | N = 210 | N = 210 | N = 210 |
| RC, n (%) | 22 (10) | 18 (9) | 33 (16) | 28 (13) |
| RP, n (%) | 118 (56) | 90 (43) | 111 (53) | 84 (40) |
| TRG (RC + RP), n (%) (IC à 95 %) | 140 (67) (de 59,9 à 73,0) | 108 (51) (de 44,5 à 58,4) | 144 (69) (de 61,8 à 74,8) | 112 (53) (de 46,3 à 60,2) |
| Durée de la réponse | N = 140 | N = 109 | N = 144 | N = 113 |
| Médiane, mois (IC à 95 %) | 9,2 (de 7,4 à NA) | 10,2 (de 7,5 à NA) | 12,9 (de 9,4 à 19,5) | 10,6 (de 9,1 à 13,8) |
| | | Analyse intérimaire | Analyse finale | |
| SG | (N = 211) | (N = 212) | (N = 211) | (N = 212) |
| Décès (%) | 40 (19) | 55 (26) | 99 (47) | 123 (58) |
| RRI (IC) et valeur de <i>p</i> issue du test stratifié de Mantel-Haenzel ^a | 0,63 (de 0,30 à 1,32) ^b | | 0,71 (de 0,55 à 0,92) ^c <i>p</i> = 0,011 | |
| Médiane, mois (IC à 95 %) | NA | | 25,1 (de 19,2 à NA) | 18,7 (de 15,2 à 23,7) |

* Date butoir pour la collecte des données primaires : 26 août 2013 ; date butoir pour la collecte des données finales sur la SG : 12 janvier 2015

SSP : survie sans progression ; IC = intervalle de confiance ; RRI : rapport des risques instantanés ; RC = réponse complète ; TRG : taux de réponse globale ; SG : survie globale ; RP = réponse partielle ; NA : valeur non atteinte

- Le RRI et la valeur de *p* issue du test stratifié de Mantel-Haenzel sont ajustés en fonction des strates de répartition aléatoire : taux initial de LDH et type de mutation *BRAF*
- Le seuil d'arrêt pour la survie globale (alpha unilatéral) dans cette analyse provisoire est fondé sur l'information disponible (95 manifestations), et il est de 0,00014. L'intervalle de confiance est fondé sur l'alpha fixé. Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.
- IC à 95 %
- Ne comprend que les patients dont la maladie était mesurable au début de l'essai

Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la SSP (analyse primaire ; population en intention de traiter), étude MEK115306

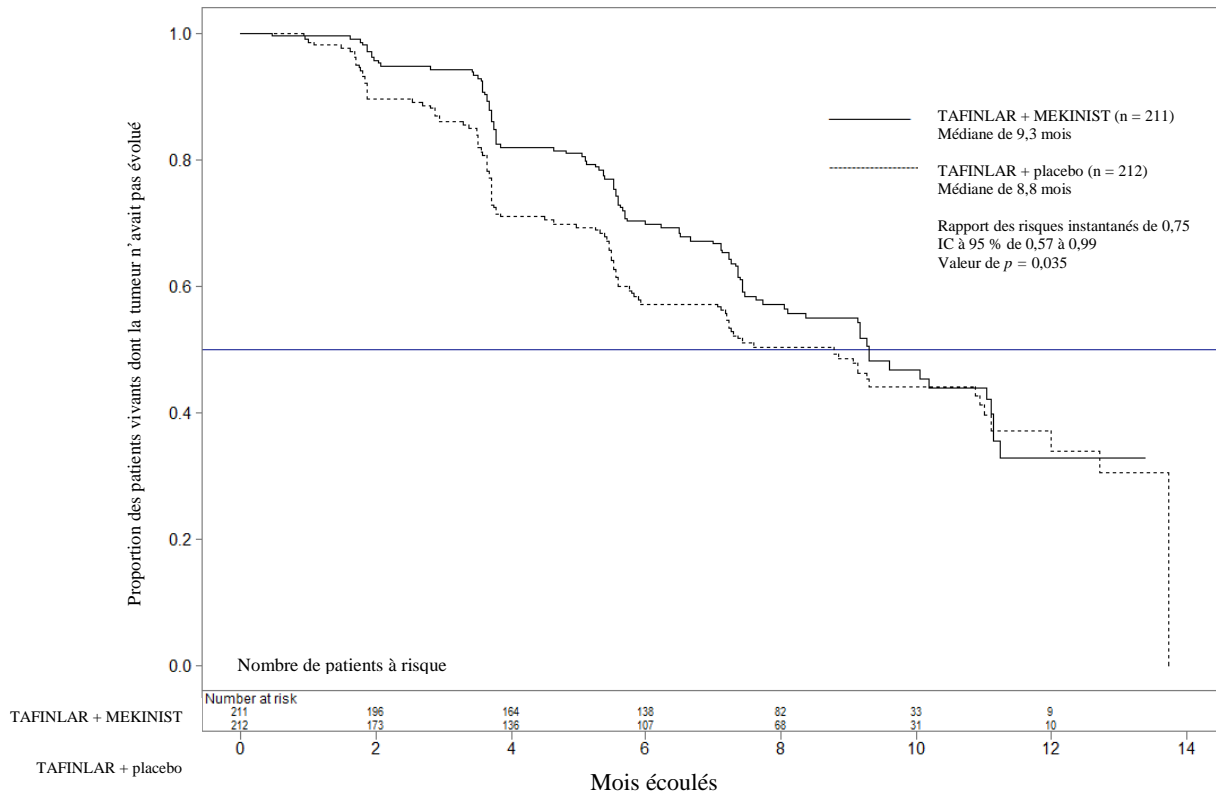
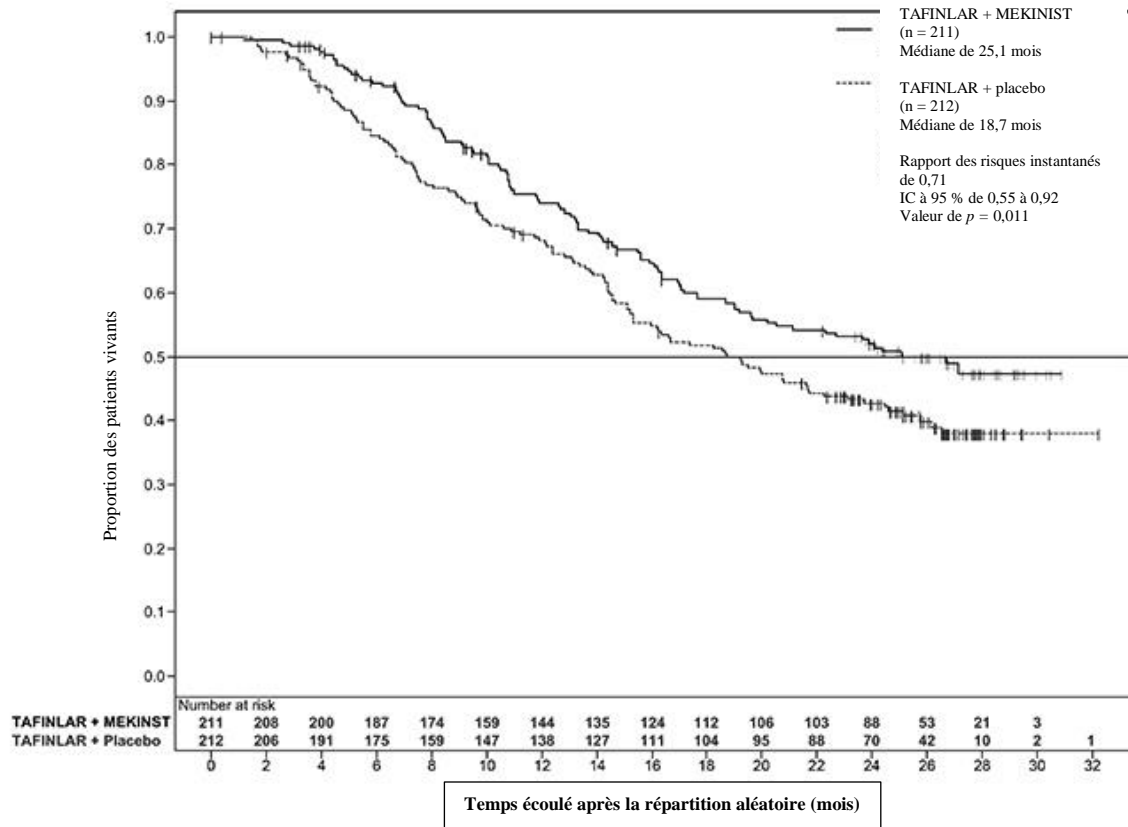


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale finale (population en intention de traiter), étude MEK115306



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la PARTIE I sous la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ

Lors d'une analyse *in vitro* sur des cellules HEK293, le tramétinib a inhibé les canaux hERG, retardant ainsi la repolarisation. Cet effet était proportionnel à la concentration du médicament, la CI_{50} s'établissant à $1,54 \mu\text{M}$ (950 ng/mL). Lors d'une épreuve d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche menée chez le lapin, le tramétinib n'a pas eu d'effet significatif sur l'intervalle QT à des concentrations pouvant atteindre $30 \mu\text{M}$ ($18\,450 \text{ ng/mL}$, limite de solubilité). On a toutefois observé une réduction significative de la force de contraction isométrique aux concentrations de 10 et de $30 \mu\text{M}$. La perfusion d'une dose unique de tramétinib (1 mg/kg sur 10 minutes) à des chiens n'a pas modifié les paramètres électrocardiographiques (ECG), la tension artérielle ni la fréquence cardiaque au cours des 30 minutes suivant l'administration de la dose. Les concentrations plasmatiques maximales, mesurées au terme de la perfusion de 10 minutes, se chiffraient en moyenne à $2,5 \pm 0,4 \mu\text{M}$ ($1\,500 \text{ ng/mL}$). Des doses uniques de tramétinib atteignant

0,075 mg/kg, administrées par voie orale à des chiens, n'ont pas altéré la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la température corporelle ni les intervalles mesurés à l'ECG, dont l'intervalle QTc. D'après les taux estimés d'exposition, la C_{max} obtenue à ces doses serait inférieure à celle qu'on obtient à la dose thérapeutique (< 22 ng/mL).

À des concentrations atteignant 10 µM (6 154 ng/mL) *in vitro*, le tramétinib a inhibé sélectivement les protéines MEK1 et MEK2, sans faire preuve d'affinité pour d'autres kinases. Sa capacité de fixation ne s'est pas révélée significative (CI₅₀ > 10 µM, 6 154 ng/mL) lors d'une épreuve réalisée avec plusieurs récepteurs, enzymes et canaux ioniques.

TOXICOLOGIE

Dans le cadre d'études de toxicologie animale, les effets du tramétinib, qui étaient liés à la dose administrée, découlaient principalement du mode d'action du médicament (soit l'inhibition de la voie MAPK, qui empêche la prolifération cellulaire au sein de tissus où celle-ci est très forte, comme ceux du tube digestif et des systèmes tégumentaire et hématopoïétique). Dans la majorité des cas, ces effets ont été observés à des taux d'exposition généralement inférieurs à ceux qu'on obtient avec l'administration orale de la dose thérapeutique (2 mg/jour) chez des patients cancéreux (C_{max} = 22,2 ng/mL ; ASC = 370 ng.h/mL). On a également noté une altération de l'homéostasie du phosphate et la minéralisation des tissus mous (foie, os, ovaires et embryon/fœtus).

Des lésions cutanées (acanthose, érosion, ulcération et, dans les cas plus sévères, déclenchement d'une réaction inflammatoire) ont été observées chez le chien, et surtout chez le rat.

Des effets indésirables d'ordre digestif ont été constatés dans toutes les études de toxicologie comportant l'administration répétée de tramétinib. Ces effets ont été plus fréquents chez les chiens que chez les rats. Chez ces deux espèces, les troubles digestifs observés comprenaient la diminution de la consommation alimentaire, la perte de poids et l'évacuation de selles anormales. Chez les chiens, l'examen microscopique a révélé la présence d'érosions et/ou d'inflammation neutrophilique dans l'ensemble du tube digestif, lesquelles s'accompagnaient d'une déplétion lymphoïde dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT). Chez les rats, on a observé l'érosion et l'ulcération de l'estomac et de l'épithélium de la muqueuse cœcale au cours d'études exploratoires et, durant l'étude déterminante de 13 semaines, des cas d'érosion, d'inflammation et d'hyperplasie de la muqueuse de l'estomac.

Des effets hématopoïétiques sont survenus chez le rat et le chien. Parmi les constatations microscopiques effectuées chez les rats lors d'études de courte durée, mentionnons l'hypocellularité médullaire et la nécrose des cellules hématopoïétiques, lymphoïdes et spléniques. La nécrose des cellules hématopoïétiques a également été observée lors d'une étude de 13 semaines. Dans au moins une des études menées sur des chiens, on a observé une déplétion lymphoïde dans le thymus et le GALT, une hypocellularité médullaire et une hyperplasie myéloïde. On a rapporté de nombreuses hausses de la leucocytémie, attribuées

pour la plupart à l'augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles vraisemblablement en réponse à des lésions inflammatoires de la peau et du tube digestif. On a constaté une baisse des paramètres érythrocytaires et du nombre de réticulocytes dans la majorité des études menées chez le rat, et dans toutes les études menées chez le chien.

Chez des rats et des chiens, le tramétinib a provoqué une hyperphosphatémie dont l'envergure dépendait de la dose administrée. On suppose également que le médicament a entraîné, chez le rat, la minéralisation des tissus mous de divers organes (dont estomac, reins, cœur, poumons, aorte, cornée et foie), laquelle s'est révélée imputable à un dépôt de calcium. Au cours d'études exploratoires, les cas de nécrose myocardique, de nécrose hépatocellulaire, de dégénérescence tubulaire au niveau du cortex rénal ainsi que de lésions et d'hémorragies bronchioloalvéolaires constatés aux doses non tolérées s'accompagnaient généralement de la minéralisation des tissus.

Chez des rats ayant reçu de fortes doses de tramétinib, on a observé un épaississement du cartilage de conjugaison des os longs ainsi qu'une nécrose/dégénération épiphysaire. Chez des rats soumis à une étude approfondie d'une durée de 3 jours, les marqueurs sériques et urinaires indiquaient qu'il y avait résorption osseuse (rapport désoxypyridinoline:créatinine dans l'urine) et ostéoformation (taux sériques de télopeptide c-terminal du collagène de type 1, d'ostéocalcine et de phosphatase acide résistante au tartrate [TRAP]).

Lors d'études comportant l'administration répétée de tramétinib à des rats, on a observé une nécrose hépatocellulaire et une hausse des taux de transaminases au bout de 8 semaines d'exposition à des doses égales ou supérieures à 0,062 mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC). On a relevé, chez des chiens traités à raison de $\geq 0,03$ mg/kg/jour, de légères hausses des taux d'aminotransférase et de phosphatase alcaline s'accompagnant d'une neutrophilie sinusoïdale et de l'activation des cellules de Küpffer, effets qui pourraient témoigner de la toxicité gastro-intestinale du médicament.

Chez la souris, on a observé une baisse de la fréquence cardiaque, du poids du cœur et de la fonction ventriculaire gauche sans relever d'anomalie histologique cardiaque après l'exposition (pouvant atteindre 3 semaines) à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,25 mg/kg/jour (environ 3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC). Chez le rat adulte, l'exposition à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,3 mg/kg/jour a été suivie d'une minéralisation et/ou d'une nécrose du myocarde attribuées à la hausse du taux sérique de phosphore. Chez le raton, on a observé un poids accru du cœur, sans examen histopathologique, à la dose de 0,35 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC).

Le tramétinib s'est révélé phototoxique lors d'une épreuve *in vitro* de fixation du rouge neutre sur fibroblastes murins 3T3 à des concentrations significativement plus élevées que les expositions cliniques (CI_{50} de 2,92 $\mu\text{g/mL}$, ≥ 130 fois l'exposition clinique compte tenu de la C_{max}).

Des chiens qui ont reçu du dabrafénib et du tramétinib en concomitance pendant 4 semaines ont présenté une diminution des taux d'albumine sérique compatible avec une réponse de phase aiguë à des changements granulomateux légers dans l'estomac et les ganglions lymphatiques mésentériques. Une diminution des taux d'albumine sérique a également été rapportée chez des patients qui recevaient le traitement d'association par comparaison à ceux qui recevaient le dabrafénib en monothérapie dans l'étude de phase III qui portait sur l'association (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Tableau 4).

Les chiens qui ont reçu du dabrafénib et du tramétinib en concomitance pendant 4 semaines ont aussi présenté une hypocellularité des tissus lymphoïdes du thymus à une dose plus faible comparativement aux chiens qui ont reçu le tramétinib en monothérapie lors d'une étude de 3 semaines.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a porté sur le pouvoir cancérigène du tramétinib. Le tramétinib s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique à la suite d'une batterie de tests comportant la recherche de mutations inverses dans des cellules bactériennes, de mutagénicité et d'aberrations chromosomiques dans des cultures de cellules de lymphome murin ainsi que de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse de rat.

Toxicité de la reproduction

Fertilité : Aucune étude officielle n'a évalué les effets du tramétinib sur la fertilité. Le tramétinib peut nuire à la fertilité chez la femme. On a observé des altérations de la maturation folliculaire, consistant en une augmentation du nombre de follicules kystiques et en une baisse du nombre de corps jaunes, dans le cadre d'études portant l'administration de doses répétées chez des rates adultes exposées à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,016 mg/kg/jour (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC) durant une période atteignant 13 semaines. Des baisses du nombre de corps jaunes ont également été observées dans le cadre d'une étude de 6 semaines portant sur l'administration de doses répétées à des rats variant de 0,05 à 0,35 mg/kg/jour. En outre, chez des rats ayant reçu le tramétinib, on a observé des cas de réduction du poids des ovaires, de léger retard des caractéristiques de la maturation sexuelle chez les femelles (ouverture vaginale et fréquence accrue de proéminence des bourgeons terminaux dans les glandes mammaires) et une légère hypertrophie de l'épithélium superficiel de l'utérus. Tous ces effets, fort probablement attribuables aux caractéristiques pharmacologiques du tramétinib, ont été réversibles au cours d'une période de congé thérapeutique. Cependant, chez des rats et des chiens adultes exposés au tramétinib durant une période atteignant 13 semaines, le tramétinib n'a eu aucun effet sur les tissus des appareils reproducteurs mâles, bien que l'exposition générale au médicament ait été inférieure à celle que produit la dose thérapeutique.

Gestation : Chez des rates exposées à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,031 mg/kg/jour (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), on a observé des manifestations de toxicité chez les mères et les fœtus (baisse du

poids des fœtus). L'exposition de lapines gravides à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,039 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), a donné lieu à des manifestations de toxicité chez les mères (pertes post-implantation, y compris des fausses-couches) et les fœtus (caractérisées principalement par une ossification anormale ou incomplète). À des doses égales ou supérieures à 0,077 mg/kg/jour (environ 1/6 de l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), on a dénombré un petit nombre de malformations du squelette.

RÉFÉRENCES

1. Abe H, Kikuchi S, Hayakawa K *et al.* Discovery of a highly potent and selective MEK inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO solvate). *ACS Med Chem Lett* 2011;2:320–324.
2. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, Gordon MS, Vogelzang NJ, DeMarini DJ *et al.* Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13(8):782–789.
3. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M *et al.* Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107–114.
4. Gilmartin AG, Bleam MR, Groy A *et al.* GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained *in vivo* pathway inhibition. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):989–1000.
5. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C *et al.* Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13(8):773–781.
6. Jing J, Greshock J, Holbrook JD *et al.* Comprehensive predictive biomarker analysis for MEK inhibitor GSK1120212. *Mol Cancer Ther* 2012;11(3):720–729.
7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-1888.
8. Monographie de TAFINLAR (mésylate de dabrafénib) à 50 mg et 75 mg. Novartis Pharma Canada inc.
9. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA *et al.* BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358–362.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMEKINIST^{MD} Comprimés de tramétinib

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de MEKINIST pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de MEKINIST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MEKINIST est un médicament qui sert à traiter un type de cancer de la peau appelé *mélanome* qui s'est propagé dans d'autres parties du corps ou qui ne peut être éliminé par chirurgie.

MEKINIST ne doit être employé que chez les personnes dont les tumeurs contiennent un gène anormal (muté) appelé « *BRAF* ». Avant de commencer à prendre MEKINIST, vous devez passer un test de dépistage, pour confirmer que votre tumeur contient bien ce gène anormal.

Il se peut que votre médecin décide de traiter votre mélanome au moyen de MEKINIST en association avec TAFINLAR^{MD}. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, lisez attentivement le dépliant de TAFINLAR en plus du présent dépliant.

Les effets de ce médicament :

MEKINIST ralentit ou arrête la croissance des cellules cancéreuses en ciblant les protéines activées par le gène *BRAF* modifié.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MEKINIST si vous êtes allergique au tramétinib ou à n'importe lequel des autres ingrédients entrant dans la composition de ce médicament (voir **Les ingrédients non médicinaux importants** sont).

L'ingrédient médicinal est :

Le tramétinib.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de

magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, silice (colloïdale) et laurylsulfate de sodium.

Enrobage du comprimé : hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé à 0,5 mg), oxyde de fer rouge (comprimé à 2 mg), polyéthylèneglycol, polysorbate 80 (comprimé à 2 mg) et dioxyde de titane.

La présentation :

MEKINIST est offert en comprimés pelliculés contenant 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg de tramétinib.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MEKINIST doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents antinéoplasiques. Les effets secondaires graves comprennent les suivants :

- problèmes cardiaques ;
- problèmes oculaires ;
- complications pulmonaires ;
- problèmes de peau, y compris de graves cas d'éruption cutanée, avec ou sans infections ;
- caillots sanguins dans une veine (thrombose veineuse profonde) et dans les poumons (embolie pulmonaire) ;
- saignements abondants dans certains organes (cerveau, poumons, estomac et intestins).

MEKINIST en association avec TAFINLAR

En plus des manifestations susmentionnées, le traitement peut causer :

- une forte fièvre.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MEKINIST si vous :

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable tant que vous prenez MEKINIST et durant 4 mois après avoir cessé de le prendre. Les pilules, les timbres et les injections ne sont pas efficaces pour prévenir les grossesses parce qu'ils pourraient perdre de leur efficacité pendant que vous prenez MEKINIST et TAFINLAR ; vous devez donc utiliser un autre moyen de contraception. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par MEKINIST mais, le cas échéant, informez-en

immédiatement votre médecin, car le médicament peut être néfaste pour l'enfant à naître.

- allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par MEKINIST.
- avez un **problème cardiaque** comme l'insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements du cœur). Votre médecin doit examiner le fonctionnement de votre cœur avant de vous prescrire MEKINIST et durant le traitement.
- avez un **problème oculaire** comme le blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*) ou une enflure dans l'œil qui peut être due à l'accumulation de liquide. Votre médecin peut vous faire examiner les yeux avant de vous prescrire MEKINIST et durant le traitement.
- avez un **problème de peau** comme une éruption cutanée ou une éruption semblable à l'acné.
- avez des **problèmes pulmonaires ou respiratoires**, y compris de la difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'essoufflement et de fatigue. Votre médecin pourrait prévoir l'examen de vos poumons avant que vous commenciez à prendre MEKINIST.
- avez une **pression sanguine élevée** (*hypertension*).
- avez une **maladie du foie ou des reins**.
- faites des caillots de sang.
- avez ou avez eu des **problèmes de saignements**.

AVANT d'utiliser MEKINIST avec TAFINLAR, lisez le dépliant de TAFINLAR et consultez également votre médecin si vous :

- êtes un homme. Le nombre de spermatozoïdes peut baisser durant la prise de TAFINLAR, et risque de ne pas revenir à la normale après l'arrêt du traitement.
- avez un nombre faible de globules blancs (*neutropénie*).
- présentez ou avez présenté un trouble du rythme cardiaque, comme des battements cardiaques irréguliers ou un allongement de l'intervalle QT, ou un facteur de risque de *torsades de pointes* (accélération rapide et dangereuse de la fréquence cardiaque) tel que le diabète, un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium et des antécédents de faible fréquence cardiaque ou d'évanouissement.
- avez des problèmes touchant les valvules cardiaques.
- avez un taux élevé de sucre dans votre sang (diabète).

- prévoyez de vous faire opérer, ou recevoir des soins dentaires ou d'autres types de soins médicaux.

MEKINIST ne doit servir qu'à traiter le mélanome contenant le gène *BRAF* anormal (muté). Votre médecin prélèvera un échantillon de votre tumeur pour vérifier si MEKINIST est le médicament qu'il vous faut.

L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).

Problèmes de cœur : MEKINIST peut nuire à l'efficacité du cœur (en réduisant la quantité de sang pompée à chaque battement cardiaque). Les personnes qui ont déjà un problème cardiaque risquent davantage d'avoir cet effet secondaire. On vérifiera votre santé cardiaque pendant le traitement par MEKINIST. Voici quelques-uns des signes et symptômes de problèmes cardiaques :

- Impression que votre cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement
- Étourdissements
- Fatigue
- Sensation de tête légère
- Essoufflement
- Enflure des jambes

Problèmes aux yeux (visuels) : MEKINIST peut causer des troubles oculaires, y compris la cécité. L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé si vous avez, avez eu ou risquez d'avoir certaines maladies oculaires telles qu'un blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*). Votre médecin peut vous conseiller de faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre MEKINIST et pendant le traitement. Il vous demandera de cesser de prendre MEKINIST et vous dirigera vers un spécialiste, si :

- vous voyez des taches de couleur ;
- vous voyez un halo (un contour flou autour des objets) ;
- votre vue s'embrouille.

Problèmes pulmonaires : MEKINIST peut causer des complications pulmonaires, comme une pneumopathie inflammatoire ou interstitielle. Chez certains patients, ces effets ont été mortels.

Problèmes de peau : MEKINIST peut causer une éruption cutanée, une éruption qui ressemble à l'acné et des infections. Informez votre médecin si vous avez une éruption cutanée.

Caillots sanguins : MEKINIST peut causer des caillots sanguins dans les bras et les jambes, lesquels pourraient aller se loger dans les poumons et entraîner la mort. Consultez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- douleur à la poitrine ;

- difficulté à respirer ou essoufflement soudain ;
- douleur aux jambes accompagnée ou non d'enflure ;
- enflure des bras ou des jambes, particulièrement plus marquée d'un côté que de l'autre ;
- froideur ou pâleur d'un bras ou d'une jambe.

Hémorragies : MEKINIST peut causer des hémorragies graves, y compris dans le cerveau, l'estomac ou l'intestin, qui peuvent causer la mort. Appelez votre médecin et obtenez des soins médicaux immédiatement si vous remarquez des signes de saignements inhabituels tels que les suivants :

- maux de tête, étourdissements ou sensation de faiblesse ;
- crachats contenant du sang ou des caillots de sang ;
- vomissement de sang ou d'une matière ressemblant à du marc de café ;
- selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron.

Troubles digestifs : MEKINIST peut causer de la diarrhée, des douleurs abdominales et de la fièvre, qui sont des symptômes possibles d'une inflammation du côlon. La prise de MEKINIST peut également accroître le risque de perforation de la paroi de l'intestin, bien que cet effet indésirable soit peu fréquent. Si vous avez des troubles digestifs ou des douleurs intenses à l'abdomen, informez-en votre médecin.

Problèmes musculaires : MEKINIST peut causer la dégradation du tissu musculaire (*rhabdomyolyse*). Consultez votre médecin dès que possible si n'importe lequel des symptômes suivants apparaît :

- douleur musculaire inexplicquée, sensibilité ou faiblesse musculaire
- faiblesse généralisée (surtout si vous ne vous sentez pas bien)
- coloration brunâtre ou anormale des urines

Fièvre (température corporelle > 38,5 °C) : L'emploi de MEKINIST avec TAFINLAR peut causer une fièvre élevée. Si vous faites de la fièvre, cessez de prendre TAFINLAR et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Dans certains cas, la fièvre peut s'accompagner de frissons, d'une baisse de la pression sanguine (*hypotension*), d'étourdissements et de problèmes aux reins. Dans ce cas ou si la fièvre est forte, votre médecin pourrait vous recommander de cesser de prendre MEKINIST et TAFINLAR et vous prescrire d'autres médicaments pour traiter la fièvre. Une fois la fièvre tombée, votre médecin pourrait vous conseiller de recommencer à prendre MEKINIST et TAFINLAR.

Baisse du nombre de globules blancs (neutropénie) : L'emploi de MEKINIST avec TAFINLAR peut entraîner une baisse d'un certain type de globules blancs pouvant mener à une infection et aussi mettre la vie en danger, ou à

des ecchymoses (bleus) ou des saignements inattendus. Votre médecin surveillera votre état à intervalles réguliers. Parmi les signes indiquant que le nombre de certains globules blancs est bas, on trouve les suivants :

- symptômes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge) ;
- tendance à faire des ecchymoses ou à saigner facilement ;
- rhume.

Problèmes touchant le foie : L'emploi de MEKINIST avec TAFINLAR peut entraîner des problèmes au foie pouvant évoluer vers des affections graves comme l'hépatite et l'insuffisance hépatique, qui peuvent être mortelles. Votre médecin surveillera votre état à intervalles réguliers. Parmi les signes indiquant que votre foie pourrait ne pas fonctionner correctement, on trouve les suivants :

- perte d'appétit ;
- maux de cœur (nausées) ;
- vomissements ;
- douleur à l'estomac (abdomen) ;
- coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux (*ictère*) ;
- urine de couleur foncée ;
- démangeaisons.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez. Cela comprend les médicaments d'ordonnance (prescription) et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales (produits naturels).

La liste ci-dessous comprend certains des médicaments (mais pas tous) qui peuvent interagir avec MEKINIST et ainsi altérer l'activité électrique de votre cœur :

- les antiarythmiques, qui servent à stabiliser le rythme cardiaque (quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol, etc.) ;
- les bêtabloquants, qui sont utilisés pour abaisser la tension artérielle (*pression sanguine*) ;
- les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Il est important de prendre MEKINIST à jeun (sans aliments), parce que la nourriture peut nuire à l'absorption du médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Si vous prenez MEKINIST seul, la dose habituelle de MEKINIST est de 1 comprimé à 2,0 mg, 1 fois par jour.

Si vous prenez MEKINIST avec TAFINLAR, la dose habituelle de MEKINIST est de 2 mg 1 fois par jour et celle de TAFINLAR est de 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) 2 fois par jour (en tout, 4 capsules par jour)

Comment prendre MEKINIST seul ou avec TAFINLAR :

Vous devez prendre MEKINIST à jeun au moins 1 heure avant de manger ou 2 heures après avoir mangé.

Avalez le comprimé avec un grand verre d'eau.

Prenez MEKINIST environ à la même heure chaque jour.

Si vous prenez MEKINIST avec TAFINLAR, prenez MEKINIST avec la dose du matin ou du soir de TAFINLAR. Prenez vos deux doses de TAFINLAR environ aux mêmes heures chaque jour.

Prenez toujours MEKINIST en suivant exactement les directives de votre médecin. Ce dernier pourrait décider de vous prescrire une dose plus faible si vous avez des effets secondaires.

Ne prenez pas les doses du matin et du soir de TAFINLAR en même temps, et ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST par jour.

Ne prenez pas plus de comprimés que la quantité recommandée par votre médecin.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST à la fois.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires pouvant se manifester lorsque vous prenez MEKINIST sont présentés ci-dessous.

Effets secondaires très fréquents, pouvant toucher plus de 1 personne sur 10 :

- Diarrhée

- Maux de cœur (*nausées*), vomissements
- Constipation
- Mal d'estomac
- Sécheresse de la bouche
- Manque d'énergie, faiblesse ou fatigue
- Enflure des mains ou des pieds
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux
- Toux
- Essoufflement
- Saignements (gencives, yeux, poumons, vagin, rectum et présence de sang dans l'urine) (*hémorragie*)
- Pression sanguine élevée : MEKINIST peut entraîner ou aggraver une pression sanguine élevée (*hypertension*). Votre médecin doit surveiller votre pression sanguine durant le traitement par MEKINIST. Informez votre médecin si vous avez une pression sanguine élevée, si votre hypertension s'aggrave ou si vous présentez un mal de tête sévère, une sensation de tête légère ou des étourdissements.

Effets secondaires fréquents, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 :

- Inflammation des follicules de la peau
- Éruption cutanée avec des ampoules (*cloques*) remplies de pus
- Rougeur de la peau, gerçures ou crevasses
- Infection de la peau (*cellulite*)
- Anomalies des ongles comme une modification ou une douleur aux ongles, une infection ou une enflure des cuticules
- Rougeur et enflure des paumes, des doigts et de la plante des pieds
- Saignements de nez
- Bouche endolorie ou ulcères de la bouche
- Inflammation des muqueuses
- Enflure du visage, enflure locale d'autres tissus
- Vision trouble
- Enflure autour des yeux
- Troubles de la vue
- Baisse de l'efficacité de la pompe cardiaque
- Changements dans la façon dont le cœur pompe le sang (*dysfonctionnement ventriculaire gauche*)
- Battements cardiaques lents
- Déshydratation (manque d'eau ou de liquide dans le corps)

Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :

- Baisse du nombre de globules rouges (*anémie*)
- Anomalie du taux de créatine kinase, une enzyme présente surtout dans le cœur, le cerveau et les muscles

Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :

- Résultats anormaux d'examen du foie

Effets secondaires peu fréquents, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100 :

- Enflure dans l'œil causée par la fuite d'un liquide (*choriorétinopathie*)
- Enflure des nerfs situés au fond de l'œil (*œdème papillaire*)
- Détachement de la membrane sensible à la lumière située au fond de l'œil (*décollement ou déchirure de la rétine*)

Consultez les renseignements pour le consommateur sur TAFINLAR pour connaître les effets secondaires possibles lorsque MEKINIST est pris avec TAFINLAR.

En plus des effets secondaires de MEKINIST mentionnés ci-dessus, d'autres effets secondaires peuvent se manifester lorsque vous prenez MEKINIST avec TAFINLAR :

Effets secondaires très fréquents, pouvant toucher plus de 1 personne sur 10 :

- Diminution de l'appétit
- Frissons
- Maux de tête
- Infection des voies urinaires
- Inflammation nasale
- Douleur aux mains ou aux pieds
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires

Effets secondaires très fréquents détectés par test sanguin :

- Faible taux d'un type particulier de globules blancs (*neutropénie*)

Effets secondaires fréquents, touchant moins de 1 personne sur 10 mais plus de 1 personne sur 100 :

- Sueurs nocturnes
- Spasmes musculaires
- Baisse de la pression sanguine (*hypotension*)
- Étourdissements
- Épaississement de la peau de couleur brune ou jaunâtre
- Acrochordons
- Syndrome pseudogrippal
- Épaississement des couches superficielles de la peau
- Transpiration excessive (*hyperhidrose*)
- Plaques rugueuses et squameuses (écailleuses) sur la peau
- Excroissances semblables à des verrues
- Inflammation de la couche de graisse sous la peau
- Papillome (type de cancer de la peau)
- Lésions cutanées

Effets secondaires fréquents détectés par test sanguin

- Baisse du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler)
- Baisse du nombre d'un certain type de globules blancs (*leucopénie*)
- Augmentation de certaines substances (enzymes) produites par le foie
- Baisse du taux de phosphate dans le sang
- Baisse du taux de sodium dans le sang
- Augmentation du taux de sucre dans le sang (glucose)

Effets secondaires peu fréquents, touchant moins de 1 personne sur 100 mais plus de 1 personne sur 1000 :

- Inflammation de l'œil (*uvéïte*)
- Inflammation des reins (*néphrite*)
- Trouble rénal qui peut entraîner une baisse de la production d'urine (*insuffisance rénale*)
- Inflammation du pancréas causant une douleur abdominale intense (*pancréatite*)

Si n'importe lequel des effets secondaires énumérés ci-dessus est ou devient sévère ou inconfortable, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | |
|--|--|---|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| Très fréquent | Éruption cutanée, éruption semblable à l'acné, rougeur du visage, sécheresse de la peau ou démangeaisons | ✓ | |
| Très fréquent | Saignements graves : maux de tête, étourdissements ou sensation de faiblesse, expectoration de sang ou de caillots de sang, vomissements de sang ou d'une matière ressemblant à du marc de café, selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron | | ✓ |
| Très fréquent | Fièvre (température entre 38,5 et 40 °C) | ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | |
|--|--|---|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| (quand MEKINIST est pris avec TAFINLAR) | Forte fièvre (température > 40 °C) ou tout état fébrile accompagné de frissons, d'hypotension, ou de troubles rénaux | | ✓ |
| Fréquent (quand MEKINIST est pris avec TAFINLAR) | Cancer épidermoïde de la peau, dont kérato-acanthome (lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas) | ✓ | |
| Fréquent | Caillots sanguins : douleur à la poitrine, difficulté à respirer ou essoufflement soudain, douleur aux jambes accompagnée ou non d'enflure, enflure des bras et des jambes, froideur ou pâleur d'un bras ou d'une jambe | | ✓ |
| Peu fréquent | Problèmes cardiaques : impression que le cœur bat trop fort, trop vite ou irrégulièrement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, essoufflement et enflure des jambes | ✓ | |
| Peu fréquent | Problèmes visuels : éclairs lumineux, taches noires ou de couleur (corps flottants), contour flou des objets (halo), perte partielle de la vue. Ces problèmes peuvent être attribuables aux facteurs ci-dessous. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Occlusion veineuse rétinienne : vision trouble ou baisse de la vue (touche habituellement un seul œil et peut survenir soudainement) ▪ Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien | ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | |
|--|---|---|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| | (EPR) : vision trouble ou déformée | | |
| Peu fréquent | Complications pulmonaires (pneumopathie inflammatoire ou interstitielle - inflammation des poumons) : essoufflement et toux | | ✓ |
| Peu fréquent | Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | ✓ |
| Peu fréquent | Complications digestives : maux d'estomac violents, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, perforation de la paroi de l'intestin | | ✓ |
| Peu fréquent (quand MEKINIST est pris avec TAFINLAR) | Nouveau mélanome (grain de beauté de forme ou de couleur anormales, qui grossit ou qui change de forme ou de couleur) | ✓ | |
| Peu fréquent (quand MEKINIST est pris avec TAFINLAR) | Pancréatite (inflammation du pancréas provoquant de fortes douleurs abdominales) | ✓ | |
| Peu fréquent | Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, faiblesse généralisée (particulièrement si vous ne vous sentez pas bien), urine brunâtre ou de couleur anormale | ✓ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si MEKINIST cause un effet inattendu, veuillez communiquer

avec votre médecin ou votre pharmacien.

MEKINIST et TAFINLAR sont des marques déposées.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans le contenant d'origine. Craint la lumière et l'humidité. Ne jetez pas le sachet contenant l'agent dessiccateur.

Le flacon ne doit pas être conservé à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 30 jours.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

-
- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
 - en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.novartis.ca ou en communiquant avec le promoteur :

Novartis Pharma Canada inc.
385 boul. Bouchard,
Dorval, Québec
H9S 1A9
1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant

Dernière révision : 14 décembre 2016